Vitamine D, een licht op de behandeling

Elke Hendrickx, KU Leuven

in samenwerking met Lotte Maes, KU Leuven

Laurien Tilley, KU Leuven

Lotte Van Esbroeck, UGent

Promotor: Prof. Dr. C. Matheï, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

VITAMINE D, EEN LICHT OP DE BEHANDELING

HAIO: Elke HENDRICKX (KU Leuven), Lotte MAES (KU Leuven), Laurien TILLEY (KU Leuven) en Lotte VAN ESBROECK (UGent)
Promotor: Prof. C. MATHEI
Praktijkopleider: Jan CLAEYS, Herman VERWIMP, Liesbet STULENS, Kristien DE WILDE

Context: De laatste jaren is er een ware polemiek ontstaan over de rol van vitamine D. Nieuwe studies suggereren dat vitamine D niet alleen noodzakelijk is voor een optimale botgezondheid, maar ook een belangrijke rol speelt in andere orgaansystemen. Tot op heden bestaan er nog geen duidelijke Belgische of Nederlandse richtlijnen omtrent vitamine D. Door het gebrek hieraan gaan huisartsen volgens eigen inzicht te werk en worden er frequent vitamine D-bepalingen uitgevoerd waarbij men regelmatig tekorten ontdekt.

Onderzoeksvraag: *Literatuurstudie:* Kan levensstijladvies een meerwaarde betekenen naast medicamenteuze therapie? Wat is de meest efficiënte toedieningsvorm van vitamine D-suppletie? Wat is de beste toedieningsfrequentie naar therapietrouw toe? Welke dosering kunnen we best hanteren?
Praktijkproject: Wat is de prevalentie van vitamine D-tekort in drie Vlaamse huisartsenpraktijken? Kunnen er risicogroepen worden onderscheiden? Zijn er bepaalde factoren, naast het opstarten van een medicamenteuze therapie, die kunnen zorgen voor een toename in vitamine D-waarde?

Methode: Er werd gezocht in MEDLINE, TripdatabaseTM en in gevarieerde bronnen van klinische praktijkrichtlijnen. Artikels werden geselecteerd op basis van titel en/of abstract, taal en een aantal inclusiecriteria. Naast deze literatuurstudie werd in drie Vlaamse huisartsenpraktijken een praktijkproject opgezet bij 253 personen. In het kader van deze observationele interventiestudie werd gedurende drie maanden de vitamine D-spiegel bepaald bij alle 45-plussers die een bloedafname nodig hadden. De gegevens werden verzameld in Excel en daarna verwerkt met SPSS.

Resultaten: Onze literatuurstudie bracht een voorkeur aan het licht voor suppletie op basis van vitamine D3 opgelost in een olie-achtige carrier. De voorgestelde onderhoudsdosis werd recent verhoogd van 600-800 IE naar 800-2000 IE. Er bleek geen voorkeur te bestaan voor een bepaalde toedieningsfrequentie. De meerwaarde van levensstijladvies werd steeds bij kleine, welomschreven studiepopulaties onderzocht, waardoor we hier geen algemene conclusies over kunnen trekken. In ons praktijkproject bleek 78% van de 273 deelnemers een vitamine D-waarde < 30 ng/ml te hebben. Na drie maanden behandeling, zagen we een stijging van het vitamine D-gehalte van gemiddeld 18,07 ng/ml vóór de behandeling naar gemiddeld 30,53 ng/ml na de behandeling. Van onze behandelde populatie behaalde 93% een post-waarde > 20 ng/ml, 54% behaalde een post-waarde > 30 ng/ml.

Conclusies: De prevalentie van vitamine D-tekort in het praktijkproject kwam overeen met de prevalentie die beschreven wordt in de literatuur. In het praktijkproject konden we na gegevensanalyse geen risicogroepen weerhouden. Het verstrekken van levensstijladvies in combinatie met medicamenteuze suppletie zorgde niet voor een efficiëntere toename van de vitamine D-waarde, maar kan wel een meerwaarde betekenen met het oog op therapietrouw. Er bestaat nog veel discussie over het nut van systematische vitamine D-bepaling in de praktijk en het starten van suppletie louter op basis van de vitamine D-spiegel. De nood aan meer en grotere randomized controlled trials die de gevolgen van vitamine D-tekort op lange termijn en de efficiëntie van verschillende doseringen nagaan, dringt zich verder op.

E-mail: elke_hendrickx@hotmail.com, lottemaes@hotmail.com, laurientilley@hotmail.com, lotteve@hotmail.com

ICPC-code: T91 Vitamine-/voedingsdeficiëntie

Dankwoord

Vooreerst willen we onze oprechte dank betuigen aan onze promotor, praktijkopleiders en collega’s voor hun hulp en inzet die deze thesis mee mogelijk maakten.

Hiernaast danken we Anne-Sophie De Cannière, Bertie Soete en Karen De Bruyne voor het ter beschikking stellen van hun masterproef. Zo werden zij een belangrijke inspiratiebron voor de opbouw van onze masterproef en het opstellen van ons praktijkproject.

Inhoudstafel

Abstract……..…….1

Dankwoord……..2

Inhoudstafel…….....3

1 Inleiding……...…5

2 Situering…….....6

2.1 Fysiologie…….....7

2.2 Prevalentie vitamine D-tekort……...8

2.3 Oorzaken vitamine D-tekort……..9

2.3.1 Verminderde huidsynthese…….9

2.3.2 Verminderde biologische beschikbaarheid…….9

2.3.3 Veranderd metabolisme……10

2.3.4 Zwangerschap en borstvoeding……10

2.3.5 Overzicht risicofactoren……...10

2.4 Gevolgen vitamine D-tekort……11

2.4.1 Botmetabolisme……11

2.4.2 Neuromusculaire effecten…….11

2.4.3 Diabetes type II…….11

2.4.4 Auto-immuunziekten……12

2.4.5 Cardiovasculaire aandoeningen……12

2.4.6 Kanker……..12

2.4.7 Totale mortaliteit……...13

2.5 Grenswaarde vitamine D-tekort……..13

2.6 Toxiciteit……..14

2.7 Case-finding……14

2.8 Kostprijs vitamine D-bepaling……14

3 Literatuurstudie……...…15

3.1 Onderzoeksvragen……15

3.2 Methodologie……...16

3.3 Resultaten……17

3.3.1 Kan levensstijladvies een meerwaarde betekenen?.....17
3.3.2 Wat is de meest efficiënte toedieningsvorm voor vitamine D-suppletie?..19
3.3.3 Wat is de meest efficiënte toedieningsfrequentie?.....20
3.3.4 Welke dosering is adequaat?.....21

4 Praktijkproject……...25
4.1 Methode……..25
4.2 Resultaten……27
4.2.1 Onderzoekspopulatie……27
4.2.2 Beschrijving van de totale populatie……28
4.2.3 Beschrijving verschillende variabelen in de drie praktijken……31
4.2.4 Relatie van vitamine D ten opzichte van enkele karakteristieken……34
4.2.5 Effect van suppletie……..36
4.2.6 Interventie via folder en levensstijladvies……38
4.2.7 Onafhankelijke variabelen met een voorspellende invloed op de vitamine D-waarde ……42
4.2.8 Conclusie statistiek: antwoorden op de onderzoeksvragen…….44
5 Discussie……45
6 Besluit……47
7 Bronnen…… 48
8 Bijlagen……..55
8.1 Informatiebrief voor de patiënt……...55
8.2 Informed Consent……56
8.3 Vragenlijst voor de patiënt bij aanvang van de studie…….57
8.4 Vragenlijst voor de arts bij aanvang van de studie……..59
8.5 Informatiefolder met levensstijladvies……60
8.6 Vragenlijst op het einde van de studie……62

1 Inleiding

Situering

De laatste jaren is er een ware polemiek ontstaan over de rol van vitamine D. Nieuwe studies suggereren dat vitamine D niet alleen noodzakelijk is voor een optimale botgezondheid, maar ook een belangrijke rol speelt in andere orgaansystemen. Er werd reeds veel onderzoek gedaan naar het verband tussen vitamine D en spierfunctie, fractuur- en valpreventie, immunologische afweer, auto-immuunaandoeningen, cardiovasculaire aandoeningen, chronische ziektes en het ontstaan van kanker.

Probleemstelling

Tot op heden bestaan er nog geen duidelijke Belgische of Nederlandse richtlijnen over vitamine D. Door het gebrek hieraan werken huisartsen volgens eigen inzicht en worden er frequent, al dan niet lukraak, vitamine D-bepalingen uitgevoerd waarbij men regelmatig tekorten ontdekt. Hierbij duiken heel wat vragen op: wat is de rol van vitamine D? Vanaf welke waarde spreken we van een tekort? Wat zijn de gevolgen van een tekort? Bij wie vinden we een tekort en hoe kunnen we dit substitueren? Biedt het verstrekken van levensstijladvies hierbij een meerwaarde? Dit zijn slechts enkele vragen die de aanleiding vormen voor deze masterproef.

Doelstelling

Aan de hand van een literatuurstudie proberen we op bovenstaande vragen een antwoord te vinden. Naast deze literatuurstudie werd in drie Vlaamse huisartsenpraktijken een praktijkproject opgezet.

2 Situering

2.1 Fysiologie

Vitamine D is een vetoplosbare vitamine en, meer specifiek, een prohormoon dat geproduceerd wordt in de huid onder invloed van zonlicht en wordt ingenomen via de voeding. Er zijn twee belangrijke vormen van vitamine D: vitamine D_2 (ergocalciferol, de plantaardige vorm) en vitamine D_3 (cholecalciferol, de dierlijke vorm).

Negentig procent van het vitamine D-gehalte in ons bloed wordt bepaald door de aanmaak van vitamine D door de zon.[1] Wanneer UVB-licht invalt op de huid wordt 7-dehydrocholesterol omgezet tot cholecalciferol.[2]

Vitamine D komt slechts in beperkte hoeveelheden voor in de voeding. Tabel 1 geeft een overzicht van de hoeveelheid vitamine D in verschillende voedingsbronnen. De belangrijkste bronnen zijn vette vis (haring, makreel, tonijn, sardines, zalm), eieren en voedingsmiddelen die verrijkt zijn met vitamine D. [1,3,4,5]

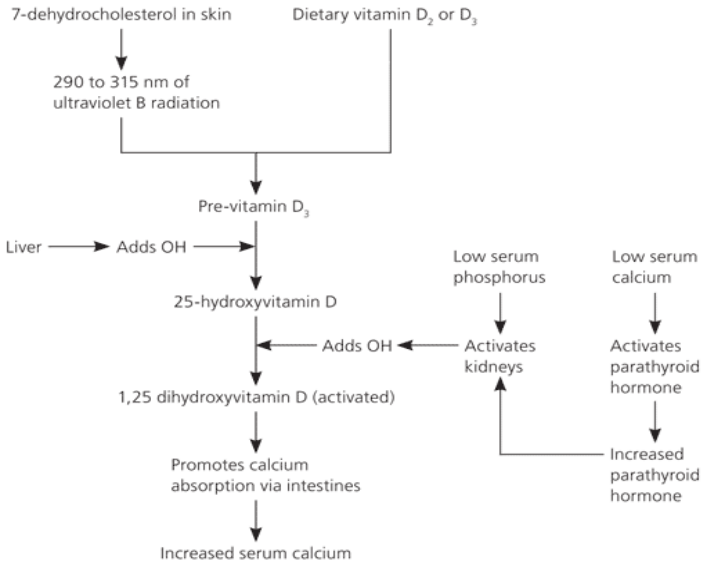
Voedingsmiddel	**Vitamine D-gehalte (IE/100g of 100ml)**
Levertraan	24.000
Zalm	600 – 1040
Tonijn	920
Oesters	320 – 800
Haring	680
Makreel	600
Gerookte zalm	400
Forel	200 – 280
Paling	240
Heilbot	200
Gerookte haring	200
Champignons	120
Snoek	120

Schol, tong, sardine	80
Boter	60
Eierdooier	50 – 100
Kaas	10 – 30
Rundslever	20
Borstvoeding	1,5 – 8
Volle melk	2 – 4

Tabel 1: Vitamine D-gehalte in voedingsmiddelen

Vitamine D, geproduceerd in de huid of opgenomen via het voedsel, wordt in de lever omgezet naar 25-(OH)-vitamine D door het vitamine D-hydroxylase. Vanuit de lever wordt het getransporteerd naar de nieren, waar het 25-(OH)-vitamine D door de inwerking van 1-alpha-hydroxylase wordt omgezet naar de actieve vorm 1,25-$(OH)_2$-vitamine D. Deze omzetting wordt beïnvloed door het parathyroïdhormoon (PTH), dat zelf gereguleerd wordt door de fosfor-en calciumspiegels in het bloed. Hoewel het 1-alpha-hydroxylase voornamelijk ter hoogte van de nieren tot uiting komt, heeft men ook 1,25-$(OH)_2$-vitamine D productie ter hoogte van de huid, het colon en de hersenen vastgesteld.[6]

1,25-$(OH)_2$-vitamine D wordt via een bindingseiwit in het bloed getransporteerd en bindt aan de vitamine D-receptoren die aanwezig zijn in de darmen, nieren, botten, bijschildklieren, hersenen, pancreas, prostaat, hart, huid en het immuunsysteem. Vitamine D heeft op deze manier effect op meer dan 200 genen. [1,2,7,8,9] Figuur 1 geeft een samenvatting van de productie en het metabolisme van vitamine D.[10]



Figuur 1: Samenvatting productie en metabolisme van vitamine D. 10

Via de receptoren in de klassieke targetorganen (darm, nieren, botten, bijschildklieren) stimuleert vitamine D de intestinale absorptie van calcium en bevordert het de synthese van sleuteleiwitten (oa alkalisch fosfatasen en osteocalcine) betrokken bij de botvorming.[5] Zonder vitamine D wordt er slechts 10-15 % van het ingenomen calcium en 60% van het fosfaat geabsorbeerd. Bij aanwezigheid van vitamine D stijgt dit tot respectievelijk 40% en 80%.[11]

Een lage vitamine D-spiegel en gedaalde calciumopname resulteert in een toegenomen productie en secretie van PTH . PTH stimuleert in de nieren de tubulaire reabsorptie van calcium en fosfaturie. Ter hoogte van het bot zorgt PTH voor een activatie van osteoclasten zodat calcium wordt vrijgemaakt met als gevolg osteopenie en osteoporose. Bij een toenemende hypocalcemie en hypofosfatemie is het calcium-fosfaat product inadequaat om het bot te mineraliseren, waardoor osteoblasten onvoldoende gemineraliseerd collageen afzetten. Dit leidt tot rachitis bij kinderen en osteomalacie bij volwassenen. [12,13]

Via de receptoren in de andere organen heeft vitamine D een invloed op cellulaire groei en maturatie, stimulatie van reninesecretie en modulatie van de functie van geactiveerde B-en T-lymfocyten.[1,6]

2.2 Prevalentie vitamine D-tekort

Vitamine D-tekort is een frequent voorkomend probleem. De vitamine D-status is onder meer afhankelijk van seizoen, land en breedtegraad. Wereldwijd zouden ongeveer 1 miljard mensen een vitamine D-tekort hebben.

In België zijn er slechts weinig gegevens beschikbaar. Bovendien gaan de beperkte data over bepaalde subpopulaties of gaat het om kleine studies, wat het moeilijk maakt om de resultaten te extrapoleren naar de Belgische bevolking. Zo blijkt uit de BELFRAIL-studie dat slechts 13% van de Belgische 80-plussers een normale 25-OH-vitamine D-spiegel (> 30 ng/ml) heeft en 33% een ernstig tekort.[16] Een studie in Brussel door Morene-Reyes et al. schatte de prevalentie van vitamine D-tekort bij de allochtone bevolking op 77%. Karen De Bruyne onderzocht in haar masterproef retrospectief de vitamine D-waarden bij 697 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar. De vitamine D-spiegel bleek bij 86,7% van de studiepopulatie lager te zijn dan 30 ng/ml.[17]

Er zijn geen gegevens gekend over de algemene Belgische bevolking, maar de beschikbare data doen vermoeden dat ook bij ons een vitamine D-tekort wijdverspreid is.

2.3. Oorzaken vitamine D-tekort

2.3.1. Verminderde huidsynthese

Onvoldoende blootstelling aan de zon (< 15 minuten zonblootstelling per dag tussen 10u en 15u) is de voornaamste oorzaak van vitamine D-tekort.[18,19] Men vermoedt dat een blootstelling aan de middagzon van het aangezicht en de voorarmen gedurende 20 tot 30 minuten bij een blanke persoon een equivalent van 2000 internationale eenheden (IE) vitamine D kan genereren.[1]

De productie via de huid is afhankelijk van de hoeveelheid UV-B (breedtegraad, seizoen, uur van de dag, bewolking), van de hoeveelheid blootgestelde huid, de duur van blootstelling en het huidtype.[20]

Mensen die leven op een breedtegraad hoger dan 37° maken tijdens de wintermaanden onvoldoende vitamine D aan via zonblootstelling. [1] Alle Scandinavische landen, het grootste deel van West-Europa en de helft van Noord-Amerika bevinden zich boven deze breedtegraad. Het geografisch centrum van België is gelegen op een breedtegraad van 50°38'.

Allochtonen met een donkere huid hebben vaak een tekort aan vitamine D. Dit wordt verklaard door de grotere hoeveelheid melanine in een donkere huid, waardoor deze een vijfmaal langere zonblootstelling nodig heeft. Bij deze bevolkingsgroep zien we bovendien vaak een verminderde hoeveelheid blootgestelde huid, voornamelijk bij gesluierde vrouwen.[21]

Ook ouderen (>70 jaar) zijn vatbaarder voor een tekort aan vitamine D, aangezien zij in vergelijking met jonge personen, slechts een vierde van de hoeveelheid vitamine D kunnen synthetiseren ter hoogte van de verouderde huid. Bovendien komen zij minder vaak buiten, zijn ze vaker geïnstitutionaliseerd en hebben ze frequent een gedaalde nierfunctie.[22,23]

Het aanbrengen van een zonnebrandcrème met beschermingsfactor 8 doet de vitamine D-productie via de huid met 97,5% afnemen. Beschermingsfactor 15 remt de vitamine D-productie met 99%.[20] Anderzijds laat een Australische RCT een gelijke stijging van de vitamine D-waarde zien bij zowel mensen die dagelijks een placebo-crème smeerden als bij de personen die dagelijks een crème met beschermingsfactor 17 gebruikten. Dit wordt verklaard doordat veel mensen niet de volledige blootgestelde huid insmeren, ze onvoldoende zonnecrème gebruiken of zich niet frequent genoeg opnieuw insmeren.[13]

2.3.2 Verminderde biologische beschikbaarheid

Onvoldoende inname van voeding rijk aan vitamine D (zie tabel 1) of malabsorptiesyndromen zoals de ziekte van Crohn, mucoviscidose, glutenintolerantie, colitis ulcerosa, coeliakie of na bypasschirurgie vormen een risico voor een suboptimale vitamine D-spiegel.

Ook obesitas (BMI > 30) heeft invloed op de biologische beschikbaarheid van vitamine D aangezien er verhoogde opstapeling in het vet plaatsvindt en er dus een verminderde directe beschikbaarheid van vitamine D is. [22, 23, 14]

2.3.3. Veranderd metabolisme

Medicatie zoals anti-epileptica, rifampicine, antiretrovirale middelen, orale glucocorticoïden en cholestyramine hebben een belangrijke invloed op het vitamine D-metabolisme.

Zowel chronisch lever- als nierlijden leiden tot een verminderde synthese van 25-OH-vitamine D.[13,14, 22, 23]

2.3.4. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangere vrouwen hebben een verhoogde nood aan vitamine D om de botgezondheid van de foetus en de algemene gezondheid van moeder en foetus te kunnen verzekeren.

Moedermelk bevat onvoldoende vitamine D.[13,14,22,23] (zie tabel 1)

2.3.5. Overzicht risicofactoren

Om te kunnen inschatten wie een groter risico heeft op een vitamine D-tekort, kan gebruik gemaakt worden van onderstaand overzicht:

1. **Ouderen (> 70 jaar)**
2. **Geïnstitutionaliseerde patiënten**
3. **Allochtonen met een gekleurde huid**
4. **Gesluierde vrouwen**
5. **Frequent gebruik van zonnecrème**
6. **Obese patiënten**
7. **Patiënten met malabsorptiesyndromen**
8. **Patiënten met chronische nierinsufficiëntie**
9. **Patiënten met leverstoornissen**
10. **Patiënten die medicatie nemen met invloed op het vitamine D-metabolisme**
11. **Zwangere vrouwen**
12. **Zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen**

2.4 Gevolgen vitamine D-tekort

2.4.1 Botmetabolisme

Het effect op het botmetabolisme is het meest bestudeerd en aangetoond. Een ernstig vitamine D-tekort veroorzaakt rachitis bij kinderen met symptomen zoals groeiachterstand, spierzwakte, skeletale misvormingen en het ontstaan van een rachitische rozenkrans.[24]

Bij volwassenen kan een ernstig vitamine D-tekort (< 10 ng/ml) osteomalacie veroorzaken. Een beperkt vitamine D-tekort zorgt voor calciumresorptie vanuit het bot met als gevolg osteopenie en osteoporose en zo een verhoogd fractuurrisico.

Bij patiënten met ernstige bot- en spierpijnen, veroorzaakt door osteomalacie, zien we een verbetering van hun symptomen bij het corrigeren van het vitamine D-tekort.[25] Een meta-analyse van Bischoff-Ferrari et al. analyseerde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde klinische studies in de primaire preventie die het effect van dagelijks 700-800 IE vitamine D, al of niet in combinatie met calcium, op het fractuurrisico evalueerden. Het relatief risico op heupfracturen werd gereduceerd met 26% (RR 0,74) en met 23 % (RR 0,77) op non-vertebrale fracturen.[26]

Voor geïnstitutionaliseerde personen toonde een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration uit 2010 dat vitamine D-suppletie de valfrequentie kan verminderen.[27]

2.4.2 Neuromusculaire effecten

Skeletspieren bevatten een vitamine D-receptor en via deze receptor heeft vitamine D ook een belangrijke neuromusculaire functie.

Een tekort aan vitamine D zou ook spierzwakte veroorzaken.[7] Suppletie met 800 IE vitamine D bij ouderen resulteert in een toename van spierkracht binnen een termijn van 2 tot 12 maanden behandeling.[28]

2.4.3 Diabetes type II

Vitamine D zou volgens recent onderzoek een invloed hebben op zowel de insulineproductie als de insulineresistentie. Insuline producerende bèta-cellen in de pancreas hebben een vitamine D-receptor en via deze weg stimuleert vitamine D de insulineproductie. Een studie van the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) toonde bij patiënten zonder gekende voorgeschiedenis van diabetes een verband aan tussen een lage vitamine D-spiegel en een hogere glucosespiegel, zowel nuchter als na een glucosetolerantietest. Bij een dagelijkse inname van 800 IE vitamine D zou de relatieve risicoreductie op het ontwikkelen van diabetes type II 33% zijn.[29]

Pittas et al. toonden een verband aan tussen een vitamine D-tekort en het ontstaan van insulineresistentie. De effecten van vitamine D-supplementen op insulineresistentie zijn moeilijk te onderzoeken en de huidige resultaten zijn weinig overtuigend.[30,31]

2.4.4 Auto-immuunziekten

De in 2001 gepubliceerde Finse geboorte-cohortstudie van Hyppönen et al. suggereerde dat zuigelingen minder kans zouden lopen op de ontwikkeling van diabetes type I bij een voldoende vitamine D-inname tijdens de zwangerschap.[32] Daarnaast toonde een Finse studie uit 2012 onder leiding van Lamberg-Allardt aan dat vitamine D-suppletie tijdens de kinderjaren bescherming biedt tegen diabetes type I.[33]

Vitamine D zou ook een invloed hebben op het ontwikkelen en de evolutie van multiple sclerose. Wonen op een breedtegraad hoger dan 37° zou het risico op multiple sclerose verhogen. Recente studies suggereren dat een dagelijkse inname van 400 IE vitamine D het risico op ontwikkelen van multiple sclerose met 40% vermindert.[34,35]

2.4.5 Cardiovasculaire aandoeningen

Er worden momenteel zeer veel studies verricht om het verband tussen vitamine D-tekort en een verhoogd cardiovasculair risico te onderzoeken. Vitamine D-tekort activeert het renine-angiotensine-aldosterone-systeem en kan zo het risico verhogen op arteriële hypertensie en op linker ventrikel hypertrofie.[36] In september 2012 werd een studie gepubliceerd waarin werd aangetoond dat er een nauw verband bestaat tussen de serumspiegels van 25-OH-vitamine D, cardiovasculaire en totale sterfte.[37] Een analyse van de gegevens van NHANES 3 betreffende 13.131 deelnemers ouder dan 35 jaar die gedurende 8 jaar werden gevolgd, toonde aan dat de sterfte door hartinsufficiëntie tweemaal hoger was bij mensen met een vitamine D-spiegel lager dan 20 ng/ml dan bij mensen met een spiegel hoger dan 30 ng/ml. Ook de totale sterfte was significant hoger bij een vitamine D-spiegel lager dan 20 ng/ml.[37] Een recente Cochrane-analyse concludeerde echter dat er geen daling is in cardiovasculaire sterfte wanneer vitamine D-suppletie voorzien wordt.[38]

2.4.6 Kanker

Er zijn verschillende, voornamelijk observationele, studies die vitamine D-tekort relateren aan een verhoogd risico op het ontwikkelen van verscheidene carcinomen. Zowel prospectieve als retrospectieve epidemiologische studies toonden aan dat er een 30 tot 50 % toegenomen risico zou bestaan op het ontwikkelen van colon-, prostaat- en borstcarcinoom bij een vitamine D-spiegel lager dan 20 ng/ml.[39] Of vitamine D-suppletie een rol kan spelen in de preventie van kanker, moet verder onderzocht worden.

2.3.7 Totale mortaliteit

Vitamine D-deficiëntie wordt op basis van observationele studies geassocieerd met een hogere mortaliteit door kanker, cardiovasculaire aandoeningen en diabetes mellitus. Zo toonde de meta-analyse van Autier et al. aan dat vitamine D-suppletie een vermindering geeft van de totale mortaliteit.[40]

Recent echter zijn de resultaten gepubliceerd van twee longitudinale studies, met 1073 en 1490 patiënten en een follow-up van ongeveer 7 jaar, die aantoonden dat na correctie voor meerdere covariabelen er géén verband meer bestond tussen een verhoogde mortaliteit en een lage vitamine D-spiegel.[41,42]

Ook een recente Cochrane-analyse van de literatuur omtrent het effect van vitamine D-inname op de overleving bij volwassenen concludeerde dat er geen daling is in cardiovasculaire sterfte en een niet-significante daling in kankergerelateerde sterfte.[38] De analyse toonde wel een daling in sterfte van gemiddeld 6% bij dagelijkse inname van vitamine D en calcium bij postmenopauzale vrouwen. Deze daling is waarschijnlijk te danken aan een daling van het fractuur- en valrisico.[22,27,38]

2.5 Grenswaarde vitamine D-tekort

Karen De Bruyne zocht in haar masterproef huisartsgeneeskunde een antwoord op de vraag welke grenswaarden gebruikt kunnen worden voor het bepalen van een vitamine D-tekort. Zij concludeerde dat er nog geen eensgezindheid bestaat over de vitamine D-spiegel die een optimale status van een suboptimale status onderscheidt. [17]

In 2001 stelden Lips et al. voor om op basis van de ontwikkeling van secundaire hyperparathyroïdie de vitamine D-concentratie als volgt te classificeren; lager dan 20 ng/ml als vitamine D-insufficiëntie, een vitamine D-waarde lager dan 10 ng/ml als vitamine D-deficiëntie en waarden lager dan 5 ng/ml als een ernstige vitamine D-deficiëntie.

De meeste experts, waaronder Holick, beschouwen een vitamine D-waarde lager dan 20ng/ml als deficiënt, waarden tussen 21-29 ng/ml als insufficiënt en waarden hoger dan 30 ng/ml als sufficiënt.

Om tot deze consensus te komen, baseerden ze zich enerzijds op de waarneming dat bij een waarde tussen 30 en 40 ng/ml de parathormoonconcentratie een plateau bereikt en anderzijds dat bij osteoporotische vrouwen met een vitamine D-spiegel hoger dan 30 ng/ml de efficiëntie van de calciumabsorptie met 65% stijgt.[3,13,14,44]

Op basis van klinische eindpunten (fractuurrisico, valrisico, optimale botgezondheid) is er toenemende consensus de grenswaarde op 30 ng/ml te leggen.[45]

De commissie van de Hoge Gezondheidsraad raadt als ondergrens van een adequaat vitamine D-spiegel een minimum van 12 ng/ml aan.[47] Een vitamine D-spiegel lager dan 10 ng/ml kan bij volwassenen leiden tot het ontstaan van osteomalacie en is geassocieerd met een verhoogd risico op recidiverend vallen.[48]

2.6 Toxiciteit

Een te hoge vitamine D-spiegel kan potentieel toxisch zijn door een overdreven intestinale absorptie van calcium met hypercalcemie tot gevolg. Dit zorgt voor een daling van PTH en een toename van de calciurie met als renale gevolgen lithiase en nefrocalcinose. Een intoxicatie met vitamine D zien we echter pas bij een vitamine D-spiegel hoger dan 80 ng/ml, wat overeenstemt met een dagelijkse inname van 40.000 IE.[11]

2.7 Case-finding

Een belangrijke vraag is of case-finding nuttig kan zijn. De meeste auteurs adviseren om bij risicopatiënten (zie 2.3.5.) en bij patiënten met chronische idiopathische musculoskeletale klachten het 25-OH-vitamine D systematisch te bepalen.[1,7,8,49,50]

Aangezien er een grote interindividuele variabiliteit bestaat in de respons op suppletie, onder andere afhankelijk van de initiële vitamine D-spiegel, bepaalt men best eerst de vitamine D-spiegel en schrijft men vervolgens een vitamine D-dosis voor gebaseerd op de gemeten waarde.[51] Wanneer je wilt testen of de vitamine D-spiegel voldoende gestegen is, wacht je best tot drie maanden na de start van de suppletie.[52] Er zijn echter ook een aantal auteurs die besluiten dat er eerst verder onderzoek nodig is om richtlijnen rond screening en therapie te kunnen opstellen.[53,54]

De recente NHG-standaard fractuurpreventie raadt het zoeken naar vitamine D-deficiëntie bij personen met een hoog fractuurrisico af. Gezien de hoge incidentie van vitamine D-tekort in deze patiëntengroep, hoeft de vitamine D-spiegel niet bepaald te worden. Er kan bij deze patiëntengroep onmiddellijk gestart worden met medicamenteuze suppletie.[55]

2.8 Kostprijs vitamine D-bepaling

In het labo wordt de dosering van 25-OH-vitamine D totaal (som D2 en D3) bepaald. Indien de klinisch biologen geconventioneerd zijn wordt gebruik gemaakt van de nomenclatuur voor tarificatie en worden er geen supplementen aangerekend. De patiënt zelf betaalt niets voor de bepaling van vitamine D, het RIZIV betaalt 3,18 euro. Om recht te hebben op de terugbetaling mag de test niet samen aangevraagd worden met de dosering van 1,25-OH2-D3 of 25-OH-D3.

3. Literatuurstudie

3.1 Onderzoeksvragen

Overzicht van de onderzoeksvragen:

1. Kan levensstijladvies een meerwaarde betekenen naast medicamenteuze therapie?
2. Wat is de meest efficiënte toedieningsvorm van vitamine D-suppletie?
3. Wat is de beste toedieningsfrequentie naar therapietrouw toe?
4. Welke dosering is adequaat?

1. Kan levensstijladvies een meerwaarde betekenen?

P: > 45 jaar met vitamine D < 30 ng/ml

I: medicatie + levensstijladvies

C: medicamenteuze suppletie

O: waarde vitamine D

2. Wat is de meest efficiënte toedieningsvorm voor vitamine D-suppletie?

P: > 45 jaar met vitamine D < 30 ng/ml

I: poeder/ vitamine D2

C: olie/ vitamine D3

O: waarde vitamine D

3. Wat is de meest efficiënte toedieningsfrequentie?

P: > 45 jaar met vitamine D < 30 ng/ml

I: maandelijks/wekelijks

C: dagelijks

O: waarde vitamine D

4. Welke dosering is adequaat?

P: > 45 jaar met vitamine D < 30 ng/ml

I: 800 IE/dag

C: andere doseringen

O: waarde vitamine

3.2 Methodologie

MEDLINE werd in mei, juni en juli 2012 doorzocht met behulp van Pubmed. De gebruikte zoektermen waren “therapeutics”[MeSH Terms] OR “supplementation, dietary”[MeSH Terms] OR “supplementation, food”[MeSH Terms] AND “vitamin D deficiency”[MeSH Terms]. De filter werd ingesteld op volledige tekst beschikbaar, gepubliceerd in de voorbije 10 jaar, mensen, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial (RCT), systematic review, 45+, Nederlands, Engels en Frans.

Deze zoektocht resulteerde in 137 artikels, waarvan er na selectie op basis van titel en/of abstract 68 artikels kritisch gelezen en 28 weerhouden werden.

De databank TripdatabaseTM werd in oktober 2012 doorzocht met behulp van de zoektermen “vitamin D deficiency”, “supplementation” en “treatment”. Enkel van de evidence based synopses (47), systematic reviews (90) en guidelines (210) werd nagegaan of ze voldeden aan de hieronder vermelde selectiecriteria. Ook hier werd door middel van inclusie- en exclusiecriteria een selectie van de bekomen artikels doorgevoerd. Er werden slechts 6 artikels weerhouden.

Enkele andere artikels werden aangereikt door een expert.

Volgende online te consulteren bronnen van klinische praktijkrichtlijnen werden nagekeken in oktober 2012: Domus Medica, Nederlands Huisartsen Genootschap, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg KCE, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering, WHO, Société Scientifique de Médecine Générale, Répertoire des recommandations de bonne pratique francophone (CISMeF-BP), Haute Autorité de Santé (France), National Institute for Clinical Excellence, Scottish Intercollegial Guidelines Network, EBMPracticeNet, Clinical Knowledge Summaries (Prodigy), Guideline Finder UK, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Guidelines , World Health Organisation. We gingen telkens na of er een relevante richtlijn terug te vinden was voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie bij 45-plussers.

Indien er een zoekfunctie aanwezig was, werd “vitamin D deficiency” als zoekterm gebruikt.

Selectiecriteria

- Patiëntenpopulatie :
    - o Inclusie : ouder dan 45 jaar
    - o Exclusie : jonger dan 45 jaar

- Interventie :

    o Inclusie : bespreking of concreet voorstel behandeling vitamine D-tekort

    o Exclusie : geen bespreking of concreet voorstel van behandeling vitamine D-tekort

- Type publicatie :

    o Inclusie : (praktijk)richtlijnen, systematische reviews, clinical trials, randomized controlled trials, consensusteksten, overheidspublicaties, meta-analysen, evidence based synopses

    o Exclusie : ander type publicatie, inclusief editorials

- Tijdstip publicatie :

    o Inclusie: laatste tien jaar

    o Exclusie: ouder dan tien jaar

- Taal :

    o Inclusie : Nederlands, Engels, Frans

    o Exclusie : andere taal

3.3 Resultaten

3.3.1 Kan levensstijladvies een meerwaarde betekenen naast medicamenteuze therapie?

UVB-stralen zijn de belangrijkste natuurlijke bron van vitamine D.

Ter preventie van vitamine D-deficiëntie is het raadzaam om regelmatig de huid bloot te stellen aan de zon. Voor een optimale vitamine D-synthese gebeurt de zonexpositie best gedurende 10 tot 15 minuten tussen 10 en 15 uur.[14] Hierbij is het voldoende dat de handen, armen en het gelaat onbedekt zijn. In België is dit, zeker buiten de zomermaanden, ontoereikend om de vitamine D-spiegel voldoende te laten stijgen.

Er zijn een aantal risicofactoren (cfr. supra) waardoor de vitamine D-synthese niet optimaal verloopt. Bij aanwezigheid van risicofactoren is er dus meer nood aan vitamine D-suppletie.[14,56,57]

Sato et al. voerden in 2005 een RCT uit bij gehospitaliseerde oudere vrouwen met de ziekte van Alzheimer om het effect van zonlicht op de vitamine D-spiegel na te gaan. Tweehonderdvierenzestig patiënten werden in 2 groepen opgedeeld. De behandelgroep werd op heldere dagen met gezicht, voorarmen en handen aan de zon blootgesteld. Dit opzet werd telkens 15 minuten per dag uitgevoerd gedurende 1 jaar. De controlegroep werd niet actief tot zonexpositie aangespoord. Zeventig procent van de controlegroep had geen zonexpositie gedurende 1 jaar, 26% minder dan 15 minuten per dag en 4% meer dan 15 minuten per dag. De vitamine D-spiegel steeg significant in de behandelgroep van 9,6 ng/ml naar 20,9 ng/ml. In de controlegroep daalde de bloedwaarde van 9,6 ng/ml naar 4,3 ng/ml. Hieruit werd besloten dat er in de behandelgroep een toename van 2,2 maal de 25-OH-vitamine D-spiegel was, maar de waarden van vitamine D bleven nog altijd insufficiënt. Vermoedelijk speelt de lagere huidproductie bij ouderen hierin een belangrijke rol.[58]

In 2008 zetten Sato et al. een nieuwe RCT op bij chronisch gehospitaliseerde CVA-patiënten. Hier werden 258 patiënten opgedeeld in 2 groepen waarbij de behandelgroep 15 minuten per dag met gezicht, voorarmen en handen aan de zon blootgesteld werd gedurende 1 jaar. De vitamine D-spiegel steeg in de behandelgroep van 7,2ng/ml naar 20,8ng/ml, daar waar het in de controlegroep daalde van 6,8ng/ml naar 5,2ng/ml.[59]

Deze studies toonden duidelijk aan dat zonexpositie zorgt voor een belangrijke stijging van de vitamine D-spiegel in het bloed.

Het doel van ons literatuuronderzoek was echter een antwoord te vinden op de vraag welk van de twee behandelingen het meest efficiënt is bij vitamine D-tekort: enkel een medicamenteuze suppletie of in combinatie met levensstijladvies.

We vonden één studie die de vergelijking maakte tussen medicamenteuze suppletie en zonlichtexpositie bij immigranten.

In deze studie van Wicherts et al. uit 2011 werden 211 niet-westerse immigranten uit Nederland tussen 18 en 65 jaar met een 25-OH-vitamine D-spiegel < 10 ng/ml gerandomiseerd in drie groepen. [60] De eerste groep kreeg het advies om minstens gedurende 30 minuten per dag in contact te komen met direct zonlicht, de tweede en derde groep kregen vitamine D3-supplementen gedurende 6 maanden, respectievelijk 800 IE per dag en 100.000 IE om de drie maanden. Bloedanalyses werden gedaan na 0, 3, 6 en 12 maanden. Een vragenlijst over zonexpositie werd ingevuld op 0 en 3 maanden. De gemiddelde tijd die de patiënten in het zonlicht doorbrachten bleef onveranderd bij de bevraging op 3 maanden. Bij 98% waren handen en gelaat ontbloot en bij 40-50% ook de voorarmen. Een controle op 3 maanden toonde een significante stijging van de 25-OH-vitamine D-spiegel in alle groepen, met een significant meer uitgesproken stijging bij de groepen met vitamine D3-supplementen.

Hieruit besloten de auteurs dat zonexpositie minder effectief is dan vitamine D-suppletie bij een vitamine D-tekort. Een van de mogelijke oorzaken hiervoor is een beperkte zonexpositie, maar dit is deels ook te verklaren door de beperkte studiepopulatie van niet-Westerse immigranten met verhoogde huidpigmentatie en meer bedekkende kledij in vergelijking met de Westerse populatie.

BESLUIT: Verschillende studies beschrijven een belangrijk effect van 15 minuten zonblootstelling ter hoogte van gelaat, handen en voorarmen op de vitamine D-spiegel in het bloed. Bij risicogroepen is het echter moeilijk om enkel via zonexpositie een optimalisatie van de vitamine D-spiegel te bereiken. Bij deze groepen is het daarom belangrijk medicamenteuze suppletie te voorzien.

We vonden geen studies volgens onze inclusiecriteria over het belang van voeding.
We vonden slechts één studie die de vergelijking maakte tussen medicamenteuze suppletie en zonlichtexpositie met als besluit dat zonlichtexpositie minder effectief is.

Aangezien er steeds welbepaalde subpopulaties onderzocht werden, konden we geen duidelijke conclusie formuleren over de meerwaarde van levensstijladvies. Hiernaast werd de huidsynthese reeds beïnvloed door andere factoren zoals ouderdom, allochtonen met donkere huid, etc.

3.3.2 Wat is de meest efficiënte toedieningsvorm voor vitamine D-suppletie?

Met vitamine D wordt zowel vitamine D2 (ergocalciferol) als vitamine D3 (cholecalciferol) aangeduid, waarbij ze officieel als gelijkwaardig en onderling uitwisselbaar worden beschouwd.[61]

Het niet-lichaamseigen vitamine D2 is echter om twee redenen niet equivalent aan het lichaamseigen vitamine D3: [62,63,64]

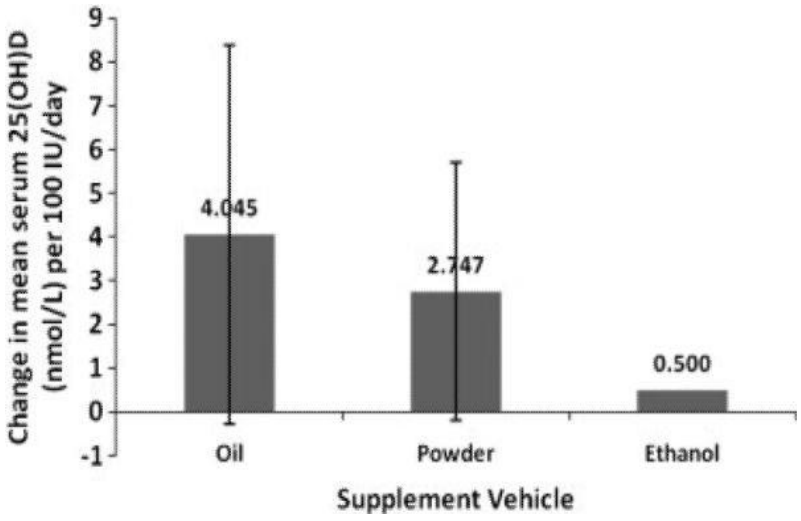
- vitamine D2 verhoogt de 25-(OH)-vitamine D-spiegel in het serum minder sterk dan vitamine D3.
- vitamine D2-metabolieten hebben een lagere bindingscapaciteit aan het vitamine D-bindende eiwit in plasma.

Op grond van deze feiten suggereerden Houghton en Vieth dat vitamine D2 niet geschikt is om toe te voegen aan supplementen of voedingsmiddelen. Vitamine D2 is ook minder stabiel in supplementen en voedingsmiddelen.[65]

Een systematische Cochrane review van Bjelakovic et al. concludeerde dat vitamine D3 de mortaliteit bij oudere vrouwen in woonzorgcentra meer zou verlagen dan vitamine D2.[38]

Om een goede absorptie te verkrijgen, moeten we naast het vitaminepreparaat ook aandacht besteden aan de carrier van het vitamine D. Een systematische Cochrane-review van Grossmann et al. legde de nadruk op het belang van de carrier van vitamine D. De absorptie van vitamine D is afhankelijk van de carrier. In dit onderzoek kreeg een olie-achtige carrier de voorkeur, gezien deze efficiënter was dan poeder, welke op zijn beurt efficiënter was dan ethanol.[66] (zie figuur 2)

Om de invloed van de verschillende carriers op de vitamine D-spiegel na te gaan, werkt men best met dezelfde vorm vitamine D (D2 of D3) en eenzelfde vitamine D-spiegel voor de start van het onderzoek. Er wordt gesuggereerd dat de vitamine D-absorptie afhankelijk is van de beginwaarde van de vitamine D-spiegel.[66]



Figuur 2: Vergelijking tussen drie vitamine D-carriers.[66]

BESLUIT: Vitamine D3 krijgt de voorkeur op vitamine D2, omwille van een betere absorptie en efficiëntere stijging van de vitamine D-spiegel. In België bestaan er uitsluitend supplementen op basis van vitamine D3. Een olie-achtige carrier zou voor een efficiëntere absorptie zorgen in vergelijking met poeder of ethanol als carrier. Nieuwe studies bij verschillende patiëntenpopulaties zijn nodig om zekerheid te geven over het belang van de carrier op het vitamine D-gehalte.

3.3.3 Wat is meest efficiënte toedieningsfrequentie?

De stijging van de 25-OH-vitamine D-spiegel hangt vooral af van de beginwaarde en de toegediende dosis. Heaney et al. gaf aan dat er nood is aan continue dosering gedurende enkele maanden, omdat een evenwicht van het vitamine D in de bloedspiegel pas bereikt wordt na 5 maanden, gezien de korte halfwaardetijd.[67]

In 2008 voerden Chel et al. gedurende 4 maanden een RCT uit bij 388 rusthuispatiënten ter vergelijking van verschillende dosages en toedieningsfrequenties (600 IE/dag, 4200IE/week en 18000IE/maand) van vitamine D. De conclusie was hier dat een dagelijkse toediening van vitamine D3 efficiënter was dan wekelijks of maandelijks. Dit kan te wijten zijn aan de regelmatige absorptie of een betere therapietrouw. Maandelijkse toediening bleek het minst effectief.[68]

Ish-Shalom et al. onderzochten het effect van verschillende toedieningsintervallen met eenzelfde cumulatieve dosis.[69] De conclusie van deze studie was dat een voldoende vitamine D-status bereikt kan worden door zowel dagelijks, wekelijks als maandelijks te doseren. Veel hangt af van de keuze van de patiënt. Therapietrouw is hierbij essentieel.

Een systematische Cochrane review gaf in 2007 aan dat het verhogen van de therapietrouw essentieel is om fractuurreductie te bekomen. Hierbij zouden intermittente hoge dosages (per os of intramusculair) nuttig kunnen zijn.[70]

BESLUIT: We vonden in de literatuur geen voorkeur voor een bepaalde toedieningsfrequentie terug. In de verschillende studies werden vaak andere regimes toegepast (andere dosis, andere populatie, andere frequentie, andere carrier,…). Bovendien vonden we zeer weinig studies die therapietrouw bij vitamine D-suppletie onderzochten. Uit deze literatuurzoektocht konden we dus weinig conclusies trekken.

3.3.4 Welke dosering is adequaat?

Er bestaan verschillende richtlijnen over de behandeling van vitamine D-tekort, maar zij geven uiteenlopende adviezen:

In de standaard Osteoporose van 2005 raadt het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) aan om bij personen met een vitamine D-deficiëntie 400 IE per dag voor te schrijven.
In de recente NHG-standaard fractuurpreventie van oktober 2012, wordt aan patiënten met een matig en hoog fractuurrisico een suppletie van 800 IE per dag aangeraden.[55,71]
De Hoge Gezondheidsraad in België beveelt bij volwassenen 400 IE per dag aan. Bij personen met risico op osteoporose moet dat oplopen tot 600 IE.[47]

De Nederlandse Gezondheidsraad vindt het wenselijk dat dagelijks 400 IE extra vitamine D wordt ingenomen door vrouwen tot 50 jaar en mannen tot 70 jaar die een donkere huidskleur hebben of onvoldoende buiten komen; ook bij vrouwen tot 50 jaar die een sluier dragen; personen vanaf 50 jaar (vrouwen) of 70 jaar (mannen) die een lichte huidskleur hebben en voldoende buiten komen.

De Nederlandse Gezondheidsraad raadt aan dat dagelijks 800 IE extra vitamine D wordt ingenomen door personen die osteoporose hebben of in een verzorgings- of verpleeghuis wonen, personen vanaf 50 jaar (vrouwen) of 70 jaar (mannen) jaar die een donkere huidskleur hebben of onvoldoende buitenkomen en vrouwen vanaf 50 jaar die een sluier dragen.[72]

De Scottish Intercollegiate Guidelines Network raadt in haar richtlijn van 2004 aan om bij vermoeden of bevestiging van vitamine D-deficiëntie een vitamine D-supplement van 800IE per dag te voorzien.[73]

De Canadese richtlijnen adviseren dagelijkse suppletie van 400 tot 1000 IE bij gezonde volwassenen jonger dan vijftig jaar. Volwassenen ouder dan vijftig, zouden baat hebben bij een dosis van 800-2000 IE.[74]

De Belgische Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) vat haar aanbevelingen voor volwassenen als volgt samen.[23] (tabel 2)

Deficiëntie (<10ng/ml)	**Insufficiëntie (10-20ng/ml) of onderhoudsdosis**
10 000 IE/ dag (1 ampul/2 dagen) gedurende 8-12 weken of 60 000 IE/week (2,5 ampullen/week) gedurende 8-12 weken	1000 - 2000 IE/ dag of 10 000 IE/week (1 ampul per 2 weken)

Tabel 2: vitamine D-suppletie volgens SSMG.

Het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) geeft 100 microgram (4000 IE) als hoogste dosis aan. Personen jonger dan 70 jaar hebben baat bij 600 IE, personen ouder dan 70 hebben baat bij 800 IE per dag.[75] De Australische consensus guidelines raden dezelfde dagelijkse hoeveelheden aan. Ze suggereren bovendien dat mensen met een vitamine D-waarde lager dan 10ng/ml gedurende 6-12 weken, dagelijks 3000-5000 IE vitamine D nodig hebben.[52]

Het Zwitserse Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) beveelt een dagelijks inname van 600IE aan, volwassenen ouder dan 60 jaar hebben baat bij een dagelijkse inname van 800 IE.[76] De Franse Académie Nationale de Médecine raadt de volgende dosissen aan: volwassenen tot 50 jaar zouden dagelijks 800 IE moeten opnemen, tussen 50-70 jaar hebben ze nood aan 1000-1500 IE per dag. Boven de leeftijd van 70 jaar stijgt de nood naar meer dan 1500 IE (met een maximale dagelijkse dosering van 4000 IE).[77]

Een zoektocht in de EBM Guidelines leverde volgende internationale richtlijn op voor mensen uit het noordelijk halfrond: tot de leeftijd van 60 jaar dagelijks 300 IE van oktober tot maart, 60-plussers nemen het hele jaar door best een supplement van 800IE per dag.[78]
De Britse Prodigy spreekt van 400 IE voor 65-plussers en risicogroepen. Bejaarden die niet meer buiten komen of in een rusthuis verblijven, hebben nood aan 800 IE.[79]

Een belangrijk pionier in het onderzoek naar vitamine D-deficiëntie is Holick. De meest recente richtlijn dateert uit 2011. Deze richtlijn heeft als doel een handvat te zijn voor clinici wat betreft de evaluatie, behandeling en preventie van vitamine D-deficiëntie. De Task Force beveelt aan om alle volwassenen die vitamine D-deficiënt zijn, gedurende 8 weken te behandelen met 50 000 IE per week of 6000 IE per dag. Vervolgens hebben ze een onderhoudsdosis van 1500-2000 IE per dag nodig.

Patiënten die obees zijn, een malabsorptieprobleem hebben of medicatie nemen die invloed heeft op het vitamine D-metabolisme, hebben een twee- tot driemaal hogere dosis nodig. Dit komt overeen met minstens 6000-10 000 IE per dag gedurende 8 weken, gevolgd door een onderhoudsdosis van 3000-6000 IE per dag.[14]

Een placebo-gecontroleerde RCT uitgevoerd bij 163 gezonde postmenopauzale blanke vrouwen met vitamine D-deficiëntie, die gedurende 1 jaar gevolgd werden, concludeerde dat een dagelijkse dosis van 800 IE de vitamine D-spiegel tot meer dan 20ng/ml deed stijgen bij 97,5% van deze vrouwen. Prospectieve trials zijn nodig om de klinische significantie van deze resultaten te bevestigen. Bovendien zijn deze bevindingen waarschijnlijk niet veralgemeenbaar naar andere leeftijdscategorieën of personen met comorbiditeit.[80]

In de dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde interventionele studie van Barnes et al., werd aan 202 personen ouder dan 64 jaar gedurende 22 weken dagelijks 0, 200, 400 of 600 IE cholecalciferol gegeven tijdens de winterperiode. In de placebogroep daalde de vitamine D-spiegel significant, terwijl ze significant steeg in de groepen die dagelijks 400 of 600 IE kregen (tabel 3).[81]

	Placebo	200 IE D3	400 IE D3	600 IE D3	*P*
N	54	48	52	48	
voor	23,7 (17,4-31,5)	20,8 (16,1-28,6)	22,2 (17,2-29,0)	22,5 (15,8-28,4)	
Na	**17,1 (11,1-22,4)**	21,3 (18,3-27,5)	**28,1 (23,2-32,8)**	**29,6 (24,8-36,1)**	<0.0001

Tabel 3: resultaten studie Barnes et al.

De dubbel-blinde RCT van Björkman et al, gaf aan 218 bedgebonden 65-plussers dagelijks respectievelijk 0 IE, 400 IE en 600 IE cholecalciferol. De prevalentie van hypovitaminose (<20ng/ml) bij de start van de studie bedroeg 98%. Bij de placebogroep zag men een stijging van 8%, bij de groep die 400 IE kreeg was er een stijging van 124% en in de groep die 1200 IE per dag kreeg, bedroeg de stijging 204% (tabel 4).[82]

	Placebo	400 IE D3	1200 IE D3	*P*
Toename 25-0H-vitamine D (ng/ml)	0,8±4.1	10.6±4.7	19.7±7.8	<0.0001

Tabel 4: resultaten studie Björkman et al.

BESLUIT: Verschillende richtlijnen stellen een maximale dagelijkse dosis van 600-800 IE vitamine D voor**.** De meest recente richtlijn volgens Holick et al. legt de nadruk op een goede oplaaddosis, gevolgd door een onderhoudsdosis. Deze onderhoudsdosis wordt van 600 - 800 IE verhoogd naar 1500 -2000 IE. Er is nood aan nieuwe studies om deze hogere doseringen te herevalueren.

4 Praktijkproject

4.1 Methode

Het doel van deze observationele interventiestudie was nagaan wat de meest efficiënte aanpak is bij patiënten ouder dan 45 jaar met een vitamine D-tekort. We wilden naast de meest geschikte substitutietherapie ook nagaan of het geven van levensstijladvies een therapeutische meerwaarde kan bieden. Ook de prevalentie van vitamine D-tekort in onze praktijken, had onze belangstelling.

Om dit te bereiken, bepaalden we gedurende acht weken (van begin april tot eind mei 2012) in drie huisartsenpraktijken de vitamine D-spiegel bij alle 45-plussers die zich aanboden voor een bloedafname. Deze leeftijdsgrens is gekozen in het kader van het preventief consult voor het GMD+.

De patiënten werden vooraf geïnformeerd over het doel en het verloop van de studie met een informatiebrief. (zie bijlage 1). Bij inclusie in de studie moesten ze een informed consent tekenen en een vragenlijst invullen die peilde naar de risicofactoren (zie bijlage 2 en 3). Ook de aanvragende arts vulde een korte vragenlijst in (zie bijlage 4)

De exclusiecriteria waren:
- geen notie van de Nederlandse of Franse taal

- contra-indicaties voor vitamine D- suppletie:
    - overgevoeligheid voor vitamine D (sarcoïdosis of ziekte van Besnier-Boek- Schaumann)
    - overgevoeligheid aan een van de bestanddelen van het geneesmiddel
    - hypercalciëmie
    - toestanden van hypercalciurie, in het bijzonder wanneer zij gepaard gaan met renale lithiasis.

Afhankelijk van de ernst van het tekort aan vitamine D werden de patiënten tijdens de tweede consultatie in twee groepen opgedeeld en kregen ze een welbepaalde dosis vitamine D voorgeschreven.

In twee van de drie praktijken werd er naast medicamenteuze suppletie reeds levensstijladvies gegeven. In de andere praktijk gebeurde er voorheen enkel suppletie. Tijdens de studie werd dit verschil in aanpak niet gewijzigd.

In bijlage vindt u de informatiebrochure die in praktijk 2 en 3 gebruikt werd als basis voor het levensstijladvies.

Voor de medicamenteuze suppletie werd de studiepopulatie in twee groepen ingedeeld volgens labowaarde en therapie:

1) groep 1: 10-29 ng/ml: 1 ampul van 25000 IE vitamine D per maand
2) groep 2: 0-9 ng/ml: 2 ampullen van 25000 IE vitamine D per week

Na drie maanden behandeling werd de vitamine D-spiegel opnieuw bepaald en werd er een vragenlijst ingevuld om ondermeer de therapietrouw na te vragen (zie bijlage 5).

De verschillende data werden per huisartsenpraktijk verzameld en werden nadien samengebracht en statistisch geanalyseerd.

Alle gegevens werden verzameld in Excel en daarna verwerkt met SPSS (Statistical Product and Service Solutions). Continue variabelen werden samengevat door middel van gemiddelde, minimum, maximum en standaarddeviatie via weergave in een tabel. Proporties werden vergeleken door middel van chi-kwadraattoetsen waarbij een p-waarde $< 0,05$ aanzien werd als significant. Om 2 gemiddelde waarden te vergelijken, werd er gebruik gemaakt van een T-test of ANOVA bij meerdere waarden. Tot slot werd ook nog een multivariate regressieanalyse uitgevoerd om de corrigerende invloed van alle variabelen op de uitkomstmaat, namelijk de vitamine D-waarden, te bepalen. De waarden van vitamine D, zowel voor (pre-) als na (post-) de therapie, en de leeftijden in de totale populatie zijn normaal verdeeld zodat we gebruik konden maken van parametrische testen in de verdere statistische verwerking. (zie figuur 3-5)

Onderzoeksvragen

Het doel van ons praktijkproject was meervoudig:

- Wat is de prevalentie van vitamine D-tekort bij 45-plussers in drie doorsnee huisartsenpraktijken verspreid over Vlaanderen?

- Komen de personen met een vitamine D-gehalte lager dan 30ng/ml, overeen met de risicogroepen die we in de literatuur terugvinden?

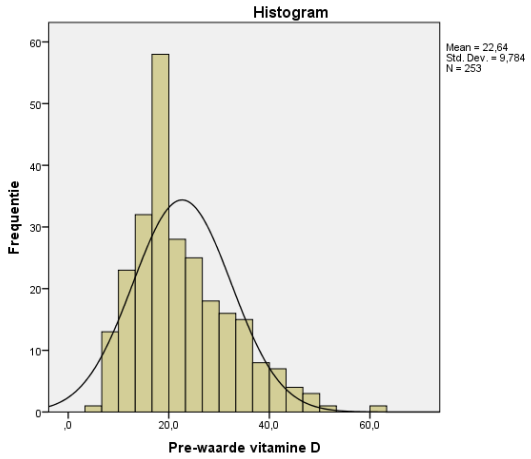
- Zorgt het geven van levensstijladvies voor een grotere relatieve stijging van het vitamine D-gehalte?

- Was er een adequate stijging van het vitamine D-gehalte met de door ons gebruikte dosis vitamine D? Zien we een verschil in stijging tussen groep 1 (<10ng/ml) en groep 2 (10-29 ng/ml)?

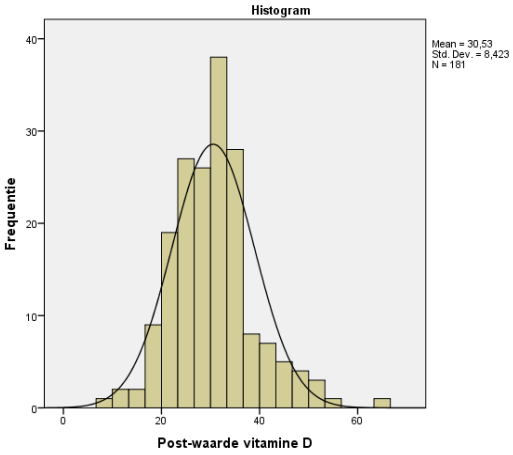
4.2. Resultaten

4.2.1 Onderzoekspopulatie

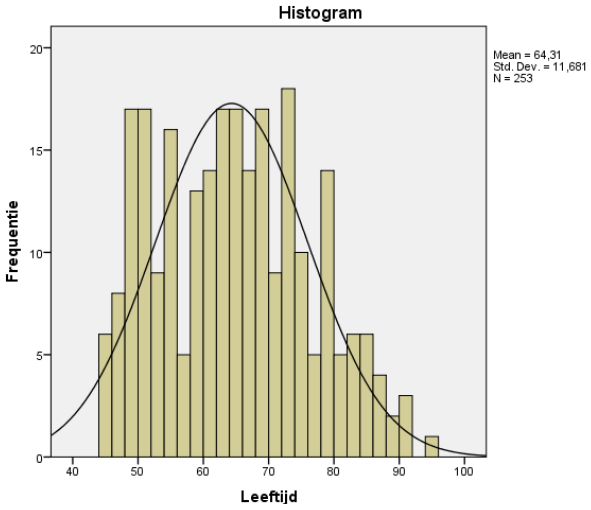
Er werd bij 253 personen ouder dan 45 jaar de vitamine D-spiegel bepaald. Van de totale testpopulatie heeft 71,5% een behandeling gekregen. Personen die een voldoende hoge pre-waarde van vitamine D (≥ 30 ng/ml) hadden, namelijk 21,7%, en zij die niet meer wensten deel te nemen aan het onderzoek werden geëxcludeerd.



Figuur 3: Pre-waarde vitamine D in de totale populatie



Figuur 4: Post-waarde vitamine D in de totale populatie



Figuur 5: Verdeling leeftijden in de totale populatie

4.2.2 Beschrijving van de totale populatie

		Aantal (percentage)	Gemiddelde	Minimum	Maximum	Standaard-deviatie
GESLACHT	**Man**	110 (43,5)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	Vrouw	143 (56,5)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
LEEFTIJD (jaar)		253 (100)	64 jaar	45 jaar	94 jaar	11,681
GEWICHT (kg)		253 (100)	76,28 kg	46 kg	130 kg	15,488
WAARDE VITAMINE D VOOR SUPPLETIE (ng/ml)		253 (100)	22,641	5,3	63,3	9,7838
DAGELIJKSE ZON	**JA**	222 (87,7)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	NEEN	31 (12,3)				
DONKERE HUID	**JA**	17 (6,7)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	NEEN	236 (93,3)				
VETTE VIS	**NIET**	103 (40,7)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	1x/w	67 (26,5)				
	≥ 2x/w	83 (32,8)				
MELK-PRODUCTEN	**NIET**	24 (9,5)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	< 2x/d	117 (46,2)				
	≥2x/d	112 (44,3)				
FRACTUREN	**JA**	22 (8,7)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	NEEN	231 (91,3)				
OPNAME WZC	**JA**	1 (0,4)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	NEEN	252 (99,6)				
REIS NAAR BUITEN-LAND	**JA**	53 (20,9)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	NEEN	200 (79,1)				
INNAME ANDERE MEDICATIE°	**JA**	16 (6,3)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	NEEN	237 (93,7)				
AANDOE-NINGEN°°	**JA**	160 (63,2)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	NEEN	93 (36,8)				

ZONNEBANK	**NIET**	227 (89,7)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	≤ 1x/m	22 (8,7)				
	>1x/m	4 (1,6)				
REEDS VITAMINE D SUPPLETIE	**JA**	20 (7,9)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	NEEN	233 (92,1)				
INNAME SUPPLETIE	**1x/m**	162 (64,0)	n.v.t	n.v.t	n.v.t	n.v.t
	1x/w	11 (4,3)				
	NIET	80 (31,7)				
WAARDE VITAMINE D NA SUPPLETIE (ng/ml)		181 (100)	30,53	8	66	8,423

Tabel 5: Frequentietabel met weergave van de gemeten variabelen aan de hand van statistische parameters (gemiddelde, minimium, maximum en standaarddeviatie) in de totale onderzoekspopulatie van 253 personen voor het starten van een behandeling.
n.v.t. = niet van toepassing, ( ) = percentage, WZC= woonzorgcentrum
° andere medicatie = anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeaal, anti-osteoporotisch
°° aandoeningen = cardiovasculair en/of diabetes mellitus

4.2.2.1 Leeftijd, geslacht, gewicht en vitamine D-waarden

De gemiddelde leeftijd in de totale populatie (N=253) bedroeg 64 +11,7 jaar. De jongste patiënt was 45 jaar, wat uiteraard overeenstemde met de afkapwaarde voor het starten van de vitamine D-bepaling, en de oudste patiënt had een leeftijd van 94 jaar. In de totale populatie waren 43,5% mannen en 56,5% vrouwen aanwezig. Het gemiddelde gewicht in de totale populatie bedroeg 76,28 + 15,488 kg. Er was ongeveer 78% in de totale onderzoekspopulatie met een vitamine D-tekort (< 30 ng/ml). (zie tabel 5)

4.2.2.2 Dagelijks zon, donkere huid, inname van vette vis en melkproducten

De overgrote meerderheid van de geteste patiënten, namelijk 222 of 87%, kwam dagelijks minstens 15 minuten in de zon. Slecht 6% of 17 patiënten van de totale populatie hadden een donkere huid. Het nuttigen van vette vis varieerde in de populatie: 40,9% eet nooit vette vis, 26,6% van de mensen doet dit een keer en 32,5 % van de patiënten consumeerde twee of zelfs meer keer per week van vissoorten zoals haring, paling, makreel, zalm, forel, botervis, sardines, heilbot en sprot.

Tenslotte deden we ook navraag naar de inname van melkproducten. Van de 253 patiënten at 9,4% nooit melkproducten, 46,2% minder dan 2 per dag en 44,4 % nuttigde er 2 of zelfs meer per dag. (zie tabel 5)

4.2.2.3 Geneesmiddelen en aandoeningen

Op het moment van de behandeling nam ongeveer 8% van de populatie reeds vitamine D-suppletie, 2 personen namen anti-epileptica, 2 namen corticoïden per os, 6 namen antifungale medicatie en 6 personen nemen osteoporosemedicatie. De meest voorkomende aandoeningen bij onze geteste personen waren van cardiovasculaire aard, vaak in combinatie met diabetes mellitus. Verder werden er nog nier-, lever-, malabsorptieproblemen en osteoporose vermeld (alle < 2%). (zie tabel 5)

4.2.2.4 Fracturen en opname in woonzorgcentrum

Van alle patiënten had 8,7% een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van fracturen voor het 50^{e} levensjaar. Slechts 1 patiënt was geïnstitutionaliseerd op het moment van de bloedafnames. (zie tabel 5)

4.2.2.5 Zonnebank, zonnecrème en reis naar het buitenland

Bijna 90% van de patiënten vermeldde nooit onder de zonnebank te gaan. Een kleine 9% deed dit minder dan 1 keer per maand en slechts 4 personen gaven aan dat zij dit meer dan 1 keer per maand doen. Tussen de 2 testperiodes in had 55,3 % van de testpersonen nooit zonnecrème gebruikt, 21,9 % had dit niet aangegeven en 22,5% had wel zonnecrème gebruikt.

Voornamelijk factor 20 werd gebruikt en deze werd meestal wekelijks toegepast. In de totale populatie had 20,7% tussen de bloedafnames door een reis gemaakt. Iets meer dan de helft hiervan ging voor een periode van 1 à 2 weken op vakantie en deed dit vooral naar een zuidelijker gelegen land (met een hogere UV-index) zoals Spanje, Italië, Griekenland, Turkije of Egypte. (zie tabel 5)

4.2.2.6 Inname van het supplement

Bij 181 personen van de 253 of 71,5% werd een suppletietherapie opgestart, 64% van de totale beginpopulatie moest maandelijks de medicatie innemen en 4,3% heeft dit wekelijks gedaan. Van de personen die geen medicatie hadden ingenomen, waren er 3 personen die dit vergeten waren en 3 die een andere oorzaak aangaven om deze medicatie niet in te nemen. De gerapporteerde bijwerkingen waren diarree bij 1 iemand en misselijkheid bij 2 personen. Alle anderen hadden geen bijwerkingen ondervonden. (zie tabel 5)

4.2.3 Beschrijving verschillende variabelen in de 3 praktijken

	Praktijk 1				Praktijk 2				Praktijk 3			
	Gem	Min	Max	SD	Gem	Min	Max	SD	Gem	Min	Max	SD
LEEFTIJD (jaar)	61	45	90	10,3	66	45	94	10,5	66	45	90	13,1
GEWICHT (kg)	75,5	48	130	17,2	77,2	46	116	14,0	76,3	50	115	15,0
WAARDE VITAMINE D VOOR SUPPLETIE (ng/ml)	23,1	5,3	63,3	11,9	22,2	9,0	44,0	8,1	22,6	10,3	52,0	8,7
WAARDE VITAMINE D NA	28,9	11,0	48,0	8,3	30,7	15,0	54,0	8,0	31,7	8,3	66,0	8,8

Tabel 6:Verdeling van enkele variabelen in de 3 praktijken volgens gemiddelde (Gem), minimum (Min), maximum (Max) en standaarddeviatie (SD).

Aantal personen (%)		**PRAKTIJK 1 (89 testpersonen)**	**PRAKTIJK 2 (73 testpersonen)**	**PRAKTIJK 3 (91 testpersonen)**	**p-waarde**
GESLACHT	**Man**	33 (37,1)	36 (49,3)	41 (45,1)	0,274
	Vrouw	56 (62,9)	37 (50,7)	50 (54,9)	
LEEFTIJD (jaar)	**45 tot 65**	57 (64,0)	30 (41,1)	43 (47,3)	0,009
	≥ 65 jaar	32 (36,0)	43 (58,9)	48 (52,7)	
BMI	**< 20**	6 (6,8)	2 (2,7)	3 (3,3)	0,228
	20 tot 25	31 (35,2)	25 (34,2)	35 (38,5)	
	25 tot 30	27 (30,7)	31 (31,6)	40(44,0)	
	≥ 30	25 (27,3)	15 (20,5)	13 (14,3)	
PRE-WAARDE VITAMINE D (ng/ml)	**<10**	12 (13,5)	2 (2,7)	0	0,002
	10-19,9	30 (33,7)	35 (47,9)	48 (52,7)	
	20-29,9	26 (29,2)	22 (30,1)	23 (25,3)	
	≥ 30	21 (23,6)	14 (19,2)	20 (22,0)	
DAGELIJKS ZON	**JA**	80 (89,9)	60 (82,2)	82 (90,1)	0,229
	NEEN	9 (10,1)	13 (17,8)	9 (8,9)	

DONKERE HUID	**JA**	3 (3,4)	10 (13,7)	4 (4,4)	0,018
	NEEN	86 (96,6)	63 (86,3)	87 (95,6)	
VETTE VIS	**NIET**	40 (44,9)	39 (53,4)	24 (26,4)	< 0,001
	1x/w	12 (13,5)	23 (31,5)	32 (35,2)	
	≥ 2x/w	37 (41,6)	11 (15,1)	35 (38,5)	
MELK-PRODUCTEN	**NIET**	10 (11,2)	39 (53,4)	5 (5,5)	0,608
	< 2x/d	40 (44,9)	23 (31,5)	44 (48,4)	
	≥2x/d	39 (43,8)	11 (15,1)	42 (46,2)	
FRACTUREN	**JA**	7 (7,9)	10 (13,7)	5 (5,5)	0,169
	NEEN	82 (92,1)	63 (86,3)	86 (94,5)	
OPNAME WZC	**JA**	0	1 (1,4)	0	0,292
	NEEN	89 (100)	72 (98,6)	91 (100)	
REIS NAAR BUITEN-LAND	**JA**	18 (20,2)	12 (16,4)	23 (25,3)	0,519
	NEEN	71 (79,8)	61 (83,6)	68 (74,7)	
INNAME ANDERE MEDICATIE°	**JA**	5 (5,6)	5 (6,8)	6 (6,6)	0,103
	NEEN	84 (94,4)	68 (93,2)	85 (93,4)	
AANDOE-NINGEN°°	**JA**	41 (46,1)	47 (64,4)	72 (79,1)	<0,001
	NEEN	48 (53,9)	26 (35,6)	19 (20,9)	
ZONNEBANK	**NIET**	79 (88,8)	71 (97,3)	77 (84,6)	0,088
	≤ 1x/m	9 (10,1)	2 (2,7)	11 (12,1)	
	>1x/m	1 (1,1)	0	3 (3,3)	
REEDS VITAMINE D-SUPPLETIE	**JA**	12 (13,5)	4 (5,5)	4 (4,4)	0,024
	NEEN	77 (86,5)	69 (94,5)	87 (95,6)	

INNAME SUPPLETIE	**1x/m**	42 (47,2)	49 (67,1)	71 (78,0)	<0,001
	1x/w	9 (10,1)	2 (2,7)	0	
	NIET	38 (42,7)	22 (27, 5)	20 (22,0)	

Tabel 7: Frequentietabel met weergave van de gemeten variabelen in de 3 praktijkgroepen voor het starten van een behandeling. Een p-waarde < 0,05 wijst op een statistisch significante verhouding tussen de gemeten variabele en de praktijkgroepen.
n.v.t. = niet van toepassing, ( ) = percentage, WZC= woonzorgcentrum
° andere medicatie = anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeaal, anti-osteoporotisch
°° aandoeningen = cardiovasculair en/of diabetes mellitus

4.2.3.1 Leeftijd, geslacht, gewicht en pre-waarde vitamine D

In bovenstaande tabel kan een significant verschil worden aangetoond tussen de 3 praktijkgroepen met betrekking tot de leeftijd (p 0,009), evenals met betrekking tot de pre-waarde van vitamine D (p 0,002). Wat betreft de leeftijdsverdeling zien we dat 64% uit praktijk 1 jonger is dan 65 jaar, terwijl dit in praktijk 2 slechts 41% en in de 3^{e} praktijk 47% bedraagt. De pre-waarde van vitamine D was < 10 ng/ml voor 13% van de personen van praktijk 1, voor ongeveer 3% uit praktijk 2 en voor niemand uit praktijk 3. Slechts 34% uit praktijk 1 had een waarde tussen de 10 en 19,9 ng/ml vóór het starten van de behandeling, terwijl dit voor de andere 2 praktijken ongeveer de helft van de populatie was. In praktijk 2 was er 19% met een voldoende hoge waarde. In praktijk 1 en 3 was dit respectievelijk 24 en 22%. (zie tabel 7)

4.2.3.2 Dagelijks zon, donkere huid, inname van vette vis en melkproducten

Er kan een significante relatie worden aangetoond tussen de praktijkgroep en het hebben van een donkere huid (p 0,018) en de inname van vette vis (p < 0,001). In praktijk 2 had bijna 14% een donkere huid, terwijl dit in de andere praktijken ongeveer 4% was. In praktijk 3 at 26% nooit vette vis, maar in praktijk 2 waren dit dubbel zoveel personen. Het aantal personen dat meer dan 2 keer per week vette vis nuttigde, lag voor praktijk 1 en 3 meer dan dubbel zo hoog (ongeveer 40%) als voor praktijk 2 (15%). (zie tabel 7)

4.2.3.3 Geneesmiddelen en aandoeningen

Meer dan 90% van elke praktijk nam geen medicatie zoals anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeale of anti-osteoporotische geneesmiddelen. In praktijk 3 zagen we dat 79% een cardiovasculaire aandoening of diabetes mellitus had. In praktijk 1 en 2 waren dit respectievelijk 46 en 64% van de patiënten. Het voorkomen van andere aandoeningen was dus significant verschillend voor de 3 praktijkgroepen (p < 0,001). (zie tabel 7)

4.2.3.4 Inname van het supplement

Achtenzeventig procent uit praktijk 3, 67% uit praktijk 2 en 47% uit praktijk 1 had nood aan suppletietherapie. In praktijk 1 nam 13% van de patiënten al suppletie ten opzichte van ongeveer 5% voor zowel praktijk 2 als praktijk 3. De frequentie van suppletie (maandelijks, wekelijks of niet) en het reeds voor de behandeling bezig zijn met suppletie waren dus ook significant verschillend voor de 3 praktijkgroepen, met een p-waarde < 0,001 en 0,024. (zie tabel 7)

Voor alle andere variabelen, zoals geslacht, BMI, zon, melkproducten, medicatie, opname, fracturen en reizen, kon er geen significant verband worden aangetoond met de 3 praktijkgroepen wat betekent dat deze verdelingen gelijklopend waren. (p> 0,05)

4.2.4 Relatie tussen vitamine D-status en persoonlijke karakteristieken

Vóór de behandeling		**Totaal**	**Pre-vitamine D: Aantal personen (%)**		**P**	**Pre-vitamine D: Aantal personen (%)**		**P**
			< 20,0	**≥ 20,0**		**< 30,0**	**≥ 30,0**	
Geslacht	**Man**	110	57(51,8)	53(48,2)	0,651	94(85,5)	16(14,5)	0,015
	Vrouw	143	70(49,0)	73(51,0)		104(72,7)	39(27,3)	
Leeftijd	**45 tot 65jaar**	130	69(53,1)	61(46,9)	0,346	102(78,5)	28(21,5)	0,937
	≥ 65 jaar	123	58(47,2)	65(52,8)		96(78,0)	27(22,0)	
BMI	**< 20**	11	7(63,6)	4(36,4)	0,099	8(72,7)	3(27,3)	0,120
	20 tot 25	91	37(40,7)	54(59,3)		64(70,3)	27(29,7)	
	25 tot 30	98	52(53,1)	46(46,9)		82(83,7)	16(16,3)	
	≥ 30	53	32(59,6)	21(40,4)		43(82,7)	9(17,3)	
Praktijken	**Praktijk 1**	89	42(47,2)	47(52,8)	0,754	68(76,4)	21(23,6)	0,793
	Praktijk 2	73	37(50,7)	36(49,3)		59(80,8)	14(19,2)	
	Praktijk 3	91	48(52,7)	43(47,3)		71(78,0)	20(28,0)	
Dagelijks zon	**JA**	222	104(46,8)	118(53,2)	0,004	169(76,1)	53(23,9)	0,028
	NEEN	31	23(74,2)	8(25,8)		29(93,5)	2(6,5)	

Donkere huid	**JA**	17	6(35,3)	11(64,7)	0,203	14(82,4)	3(17,6)	0,672
	NEEN	236	121(51,3)	115(48,7)		184(78,0)	52(22,0)	
Inname vette vis	**NIET**	103	57(55,3)	46(44,7)	0,388	85(82,5)	18(17,5)	0,388
	1x/w	67	32(47,8)	35(52,2)		50(74,6)	17(25,4)	
	≥2x/w	83	38(45,8)	45(54,2)		63(75,9)	20(24,1)	
Melk-producten	**NIET**	24	12(50,0)	12(50,0)	0,256	19(79,2)	5(20,8)	0,983
	< 2x/d	117	65(55,6)	52(44,4)		91(77,8)	26(22,2)	
	≥2x/d	112	50(44,6)	62(55,4)		88(78,6)	24(21,4)	
Fractuur	**JA**	22	12(54,5)	10(45,5)	0,669	16(72,7)	6(27,3)	0,510
	NEEN	231	115(49,8)	116(50,2)		182(78,8)	49(21,2)	
Opname in WZC	**JA**	1	0	1(100,0)	0,313	0	1(100,0)	0,058
	NEEN	252	128(50,9)	124(49,1)		198(78,6)	54(21,4)	
Reis naar het buitenland	**JA**	53	33(63,3)	20(37,7)	0,420	52(98,1)	1(1,9)	0,860
	NEEN	200	124(62,0)	76(38,0)		162(81,0)	38(19,0)	
Inname andere medicatie°	**JA**	16	5(31,2)	11(68,8)	0,064	8(50,0)	8(50,0)	0,003
	NEEN	237	122(51,5)	115(48,5)		190(80,2)	47(19,8)	
Aandoe-ningen °°	**JA**	160	89(55,6)	71 (44,4)	0,023	131(81,9)	29(18,1)	0,012
	NEEN	93	38(40,9)	55(59,1)		63(67,7)	30(32,3)	
Zonne-bank	**NIET**	227	121(53,3)	106(46,7)	0,009	182(80,2)	45(19,8)	0,014
	≤ 1x/m	22	6(27,3)	16(72,7)		15(68,2)	7(31,8)	
	>1x/m	4	0	4(100,0)		1(25,0)	3(75,0)	
Reeds suppletie	**JA**	20	2(10,0)	18(90,0)	< 0,001	4(20,0)	16(80,0)	< 0,001
	NEEN	233	125(53,6)	108(46,4)		194(83,3)	39(16,7)	

Inname suppletie	**1x/m**	162	108(66,7)	54(33,3)	0,072	162(100,0)	0	n.v.t
	1x/w	11	11(100,0)	0		11(100,0)	0	
	NIET	80	40(50,0)	40(50,0)		25 (31,3)	55(68,7)	

Tabel 8: Kruistabel die de vergelijking tussen de pre-waarde van het vitamine D en de karakteristieken van de populatie aan de hand van een chi-kwadraatstest weergeeft. Een p-waarde < 0,05 wijst op een statistisch significante verhouding tussen de gemeten pre-waarde van het vitamine D en de variabele.
n.v.t. = niet van toepassing, ( ) = percentage, WZC= woonzorgcentrum
° andere medicatie = anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeaal, anti-osteoporotisch
°° aandoeningen = cardiovasculair en/of diabetes mellitus

Er werd een significant verband aangetoond tussen een pre-waarde van vitamine D < of ≥ 20 ng/ml en het dagelijks in de zon komen (p 0,004), de aanwezigheid van andere aandoeningen (p 0,023), het gebruik van de zonnebank (p 0,009) en het reeds gebruiken van suppletietherapie (p <0,001). (tabel 8)

Wanneer we de relatie bestudeerden tussen de verschillende variabelen en een pre-waarde < of ≥ 30 ng/ml, vonden we een significante relatie tussen deze pre-waarde en het geslacht (p 0,015), het dagelijks genieten van de zon (p 0,028), de inname van andere medicatie (p 0,003), de aanwezigheid van andere aandoeningen (p 0,012), het gebruik van de zonnebank (p 0,014) en het reeds gestart zijn met suppletietherapie (p < 0,001).

Voor alle andere variabelen die hierboven aan bod komen zoals de leeftijd, de BMI-waarde, de 3 praktijkgroepen, een donkere huid, voedingsgewoonten en reizen, kon er geen significant verschillende relatie met het vitamine D-gehalte worden aangetoond (p > 0,05). (zie tabel 8)

4.2.5 Effect van suppletie

4.2.5.1 Wijze van suppletie

Zoals hierboven reeds besproken, heeft de meerderheid van de patiënten uit de drie praktijken een suppletietherapie gekregen op maandelijkse basis aan de hand van ampullen. Wanneer we na de testperiode vroegen of men zich nog herinnerde waarom deze medicatie was opgestart, wist ongeveer 45% te melden dat dit omwille van vitamine D-tekort was en ongeveer 13% zei dat er een vitaminetekort was, niet nader genoemd. De overige 42% kende de reden van het opstarten van de medicatie niet meer of benoemde het algemeen als een deelname aan een onderzoek.

4.2.5.2 Vergelijking gemiddelde vitamine D-waarde voor en na de behandeling

Er werd een significant verschil aangetoond (p 0,001) tussen de gemiddelde pre- en post-waarde van vitamine D in de volledige behandelde testpopulatie weer (181 personen). We zagen een stijging van het vitamine D-gehalte van gemiddeld 18,074 ng/ml vóór de behandeling naar gemiddeld 30,53 ng/ml na de behandeling. (zie tabel 9)

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Pre-waarde vitamine D	18,073	181	5,2750	,3921
	Post-waarde vitamine D	30,53	181	8,423	,626

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Pre-waarde vitamine D & Post-waarde vitamine D	181	,249	,001

Tabel 9: Vergelijking van de gemiddelde pre-en post-waarde in de volledig behandelde populatie (181 personen) aan de hand van een gepaarde T-test.

4.2.5.3 Vergelijking gemiddelde vitamine D-waarde in de 3 praktijken na de behandeling

Er kon geen statistisch significant verschil in de gemiddelde post-waarde van vitamine D worden aangetoond tussen de 3 praktijken (ANOVA-test, p=0,184) (tabel 10)

		Aantal	**Gemiddelde**	**Minimum-waarde**	**Maximum-waarde**	**Standaard-deviatie**
POST-WAARDE VITAMINE D (ng/ml)	Praktijk 1	56	28,9	11,0	48,0	8,3
	Praktijk 2	54	30,7	15,0	54,0	8,0
	Praktijk 3	71	31,7	8,3	66,0	8,8

Tabel 10: Beschrijvende parameters betreffende de vitamine D-waarde na behandeling in de 3 praktijken.

4.2.5.4 Vergelijking aantal deficiënte waarden vóór en na de behandeling

		Vitamine D (ng/ml)		**p-waarde**	**Vitamine D (ng/ml)**		**p-waarde**
		< 20,0	**≥ 20,0**		**< 30,0**	**≥ 30,0**	
PRE	**PRAKTIJK 1**	42(47,2)	47(52,8)	0,754	68(76,4)	21(23,6)	0,793
	PRAKTIJK 2	37(50,7)	36(49,3)		59(80,8)	14(19,2)	
	PRAKTIJK 3	48(52,7)	43(47,3)		71(78,0)	20(28,0)	
POST	**PRAKTIJK 1**	6(10,7)	50(89,3)	0,468	31(55,4)	25(44,6)	0,101
	PRAKTIJK 2	3(5,6)	51(94,4)		26(48,1)	28(51,9)	
	PRAKTIJK 3	4(5,6)	67(94,4)		26(36,6)	45(63,4)	

Tabel 11: Kruistabel die de vitamine D-waarden weergeeft in categorieën met als grenswaarden 20 en 30 ng/ml voor en na de behandeling in de 3 praktijken. De significantie wordt uitgedrukt in een p-waarde < 0,05 bekomen door middel van een chi-kwadraattest.( ) = percentages

Als we de grenswaarde van vitamine D op 20 ng/ml legden, zagen we dat in de 3 praktijken ongeveer de helft van de personen voor de behandeling zich boven en onder deze waarde bevond. Na de suppletietherapie zagen we dat in praktijk 2 en 3 de grootste stijging had plaatsgevonden, namelijk 94,4% van de personen bevonden zich nu in de categorie ≥ 20 ng/ml. In praktijk 1 was dit 89,3%. Deze verbanden waren echter niet significant verschillend (Chi^2,p_{pre} =0,754 en p_{post} =0,468). (zie tabel 11)

Wanneer we de vitamine D-waarden beschouwden < of ≥ 30 ng/ml, dan vonden we na de suppletietherapie in praktijk 1 dat 55,4% een waarde had < 30ng/ml, terwijl in praktijk 2 ongeveer de helft nog een tekort had en in praktijk 3 slechts 36,6% zich nog in de categorie < 30 ng/ml bevond. (zie tabel 11) Niemand in praktijk 3 had een waarde < 10 ng/ml vóór de behandeling, terwijl in dit in praktijk 2 2,7% en 13,5% in praktijk 1 was. Na suppletie was er slechts 1 persoon met een waarde < 10 ng/ml, afkomstig uit praktijk 3. (zie tabel 7)

4.2.6 Interventie via folder en levensstijladvies

4.2.6.1 Beschrijving opvolging levensstijladvies in praktijk 2 en 3

Met dit praktijkproject wilden we onder meer onderzoeken of het geven van levensstijladvies aan een populatie een invloed heeft op de toename van de vitamine D-waarden. In praktijk 1 kende 35% de reden van medicatie niet meer, in praktijk 2 en 3 slechts 10% voor elke praktijk. Ongeveer 40% uit praktijk 2 en 3 wist dat het om vitamine D-tekort ging, terwijl 33% uit praktijk 1 dit wist.

Inname vette vis voor en na de behandeling		**TOTAAL (=100%)**	**PRAKTIJK**		**P-WAARDE**
			1	**2+3**	
Inname vette vis voor de behandeling	**Nooit**	103	40 (38,8)	63 (61,2)	0,002
	1x/week	67	12 (17,9)	55 (82,1)	
	≥2x/week	83	37 (44,6)	46 (55,4)	
Inname vette vis na de behandeling	**Nooit**	29	n.v.t	29	n.v.t
	1x/week	73	n.v.t	73	
	≥2x/week	21	n.v.t	21	

Tabel 12: Weergave van de inname van vette vis voor de praktijkpopulaties voor en na er levensstijladvies werd gegeven met bepaling van de p-waarde door een chi-kwadraattest.

Vooral in praktijk 2 bleek er na de behandeling een relatieve toename was van het aantal personen dat meer dan twee keer per week vette vis at. Voor praktijk 2 en 3 samen zagen we dat er minder personen nooit vette vis aten en dat in beide praktijken er een toename was van het aantal personen dat wekelijks vette vis at. Er kon een significant relatie worden aangetoond in de inname van vette vis voor (zie 4.2.3.4) en na de behandeling in praktijk 2 en 3 die levensstijladvies kregen. (Chi^2, p = 0,049)

Omwille van de verschillende metingen van het dagelijks in de zon komen, namelijk voor de behandeling wel of niet en na de behandeling volgens het aantal momenten per week, was het moeilijk om hiertussen een vergelijking te maken en konden we dus niet aantonen of het geven van dit levensstijladvies nuttig was.

4.2.6.2 Vergelijking praktijk 1 met praktijk 2-3 na de behandeling

Wanneer we de post-waarde van vitamine D met als grenswaarde 20 of 30 ng/ml vergeleken tussen praktijk 1 en praktijk 2 en 3 samen, merkten we dat die niet-significant verschillend was.(zie tabel 14)

		Aantal	**Gemiddelde**	**Minimum - waarde**	**Maximum-waarde**	**Standaard-deviatie**
POST-WAARDE VITAMINE D (ng/ml)	**Praktijk 1**	56	29,0	11,0	48,0	8,3
	Praktijk 2+3	125	31,26	8,0	66,0	8,4

Tabel 13: Weergave van de beschrijvende parameters in de vergelijking tussen de groep met en zonder levensstijladvies ten opzichte van de post-waarde van vitamine D.

		Vitamine D (ng/ml)		**p-waarde**	**Vitamine D (ng/ml)**		**p-waarde**
		< 20,0	**≥ 20,0**		**< 30,0**	**≥ 30,0**	
POST	**PRAKTIJK 1**	6(10,7)	50(89,3)	0,218	31(55,4)	25(44,6)	0,086
	PRAKTIJK 2+3	7 (5,6)	118(94,4)		52(41,6)	73(58,4)	

Tabel 14: Kruistabel ter vergelijking van de post-vitamine D-waarde met grenswaarde 20 of 30 ng/ml ten opzichte van de groepen met en zonder levensstijladvies. ( ) = percentages

4.2.6.3 Effect van interventie wordt beïnvloed door beginkarakteristieken

Zoals we reeds vóór de behandeling de relatie van vitamine D met een aantal variabelen hadden bekeken, werd dit nu ook uitgevoerd na de behandeling. Zowel voor grenswaarde 20 als 30 ng/ml kon er geen enkele significante relatie met een variabele worden aangetoond ($p > 0,05$). Dit betekent dus dat voor deze verschillende karakteristieken de verdeling van de postwaarde van vitamine D gelijklopend was. (zie tabel 15)

Na de behandeling		**Totaal**	**Post-vitamine D: Aantal personen (%)**		**P**	**Post-vitamine D: Aantal personen (%)**		**P**
			< 20,0	**≥ 20,0**		**< 30,0**	**≥ 30,0**	
Geslacht	**Man**	85	6 (7,1)	79 (92,9)	0,952	39 (45,9)	46 (54,1)	0,995
	Vrouw	96	7 (7,3)	89 (92,7)		44 (45,8)	52 (54,2)	
Leeftijd	**45 tot 65jaar**	91	7 (7,7)	84 (92,3)	0,789	43 (47,3)	48 (52,7)	0,705
	≥ 65 jaar	90	6 (6,7)	84 (93,3)		40 (44,4)	50 (55,6)	
BMI	**< 20**	8	1 (12,5)	7 (87,5)	0,158	4 (50,0)	4 (50,0)	0,098
	20 tot 25	54	3 (5,6)	51 (94,4)		19 (35,2)	35 (64,8)	
	25 tot 30	77	3 (3,9)	74 (96,1)		35 (45,5)	42 (54,5)	
	≥ 30	42	6 (14,3)	36 (85,7)		26 (61,9)	16 (38,1)	
Praktijken	**Praktijk 1**	56	6(10,7)	50(89,3)	0,218	31(55,4)	25(44,6)	0,086
	Praktijk 2 + 3	125	7 (5,6)	118(94,4)		52(41,6)	73(58,4)	

Inname vette vis	**NIET**	29	2 (6,9)	27 (93,1)	0,466	8 (27,6)	21 (72,4)	0,053
	1x/w	73	5 (6,8)	68 (93,2)		31 (42,5)	42 (57,5)	
	≥2x/w	21	0	21 (100,0)		13 (61,9)	8 (38,1)	
Dagelijks zon	**JA**	154	10 (6,5)	144 (93,5)	0,391	72 (46,8)	82 (53,2)	0,563
	NEEN	27	3 (11,1)	24 (88,9)		11 (40,7)	16 (59,3)	
Inname andere medicatie °	**JA**	8	1 (12,5)	7 (87,5)	0,201	2 (25,0)	6 (75,0)	0,240
	NEEN	173	12 (6,9)	161 (93,1)		81 (46,8)	92 (53,2)	
Aandoe-ningen°°	**JA**	128	9 (7,3)	119 (92,7)	0,137	60 (46,9)	68 (53,1)	0,674
	NEEN	53	3 (5,7)	50 (94,3)		17 (32,1)	36 (67,9)	
Zonne-bank	**NIET**	169	13 (7,7)	156 (92,3)	0,608	78 (46,2)	91 (53,8)	0,452
	≤1x/m	11	0	11 (100)		4 (36,4)	7 (63,6)	
	>1x/m	1	0	1 (100)		1 (100)	0	

Tabel 15: Kruistabel tussen verschillende variabelen en de post-waarde van het vitamine D met grens 20 en 30 ng/ml.
Een p-waarde < 0,05 wijst op een statistisch significante verhouding tussen de gemeten postwaarde van het vitamine D en de variabele.
n.v.t. = niet van toepassing, ( ) = percentage
° andere medicatie = anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeaal, anti-osteoporotisch
°° aandoeningen = cardiovasculair en/of diabetes mellitus

4.2.7 Onafhankelijke variabelen met een voorspellende invloed op de vitamine D-waarden

4.2.7.1 Grenswaarde vitamine D voor de behandeling 20 ng/ml

Er werd een multivariate regressieanalyse uitgevoerd om de invloed te voorspellen van verschillende onafhankelijke variabelen op de uitkomstmaat, namelijk de waarde van het vitamine D zowel vóór als na de behandeling. Uit deze regressieanalyse kon worden afgeleid dat vóór de behandeling bij een grenswaarde van 20 ng/ml een donkere huid tot een hoger risico op een te lage vitamine D-spiegel leidt en dat het gebruik van de zonnebank en het dagelijks in de zon komen, beschermend werken. (tabel 16)

Pre-waarde vit D < of ≥ 20ng/ml	**Odds Ratio**	**Std.Err**	**Z**	**P> |z|**	**[95% Conf. Interval]**	
Geslacht	0,97	0,27	-0,10	0,923	0,56	1,68
Leeftijd	0,99	0,13	-0,87	0,386	0,96	1,01
Donkere huid	3,04	1,68	2,01	0,044	1,03	9,00
BMI	1,11	0,19	0,62	0,534	0,80	1,54
Zonnebank	0,22	0,11	-3,00	0,003	0,08	0,59
Dagelijks zon	4,02	2,07	2,70	0,007	1,46	11,05
Vette vis	0,79	0,23	-0,80	0,421	0,46	1,39
Inname suppletie	14,14	11,16	3,36	0,001	3,01	66,37
Medicatie	0,42	0,26	-1,42	0,156	0,13	1,39
Andere aandoeningen	1,40	0,47	1,00	0,315	0,73	2,70

Tabel 16: Logistische regressie met als afhankelijke pre-waarde < of ≥ 20 ng/ml.
° andere medicatie = anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeaal, anti-osteoporotisch
°° aandoeningen = cardiovasculair en/of diabetes mellitus
Std.Err = standaarddeviatie
Conf. Interval = Betrouwbaarheidsinterval

4.2.7.2 Grenswaarde vitamine D voor de behandeling 30 ng/ml

Bij een grenswaarde van 30 ng/ml vóór het starten van de behandeling, zijn het gebruik van de zonnebank, het dagelijks genieten van de zon en het reeds gebruiken van suppletie beschermend tegen een deficiënte waarde van vitamine D. (tabel 17)

Pre-waarde vitamine D < of ≥ 30 ng/ml	Odds Ratio	Std.Err	Z	P> |z|	[95% Conf. Interval]	
Geslacht	0,51	0,19	-1,79	0,074	0,25	1,06
Leeftijd	1,00	0,16	0,28	0,778	0,97	1,04
Donkere huid	1,37	0,95	0,45	0,651	0,35	5,31
BMI	1,23	0,26	0,98	0, 325	0,81	1,86
Zonnebank	0,39	0,16	-2,35	0,019	0,18	0,86
Dagelijks zon	7,34	6,83	2,14	0,032	1,18	45,54
Vette vis	0,77	0,29	-0,69	0,487	0,37	1,61
Inname suppletie	28,17	19,37	4,85	0,000	7,31	108,43
Medicatie	0,22	0,14	-2,42	0,015	0,07	0,75
Andere aandoeningen	0,99	0,42	-0,01	0,99	0,44	2,28

Tabel 17: Logistische regressie met als afhankelijke pre-waarde < of ≥ 30 ng/ml.
° andere medicatie = anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeaal, anti-osteoporotisch
°° aandoeningen = cardiovasculair en/of diabetes mellitus
Std.Err = standaarddeviatie
Conf. Interval = Betrouwbaarheidsinterval

4.2.7.3 Grenswaarde vitamine D na de behandeling 20 ng/ml

Na de behandeling zagen we dat bij een grenswaarde van 20 ng/ml enkel de vitamine D-waarde vóór de behandeling bepaalt of iemand een waarde > 20 ng/ml haalt. (tabel 18)

Post-waarde vitamine D < of ≥ 20 ng/ml	Odds Ratio	Std.Err	Z	P> |z|	[95% Conf. Interval]	
Geslacht	1,09	0,75	0,13	0,89	0,17	3,07
Leeftijd	0,96	0,31	-1,08	0,281	0,90	1,03
BMI	1,31	0,50	0,72	0,475	0,62	2,77
Levensstijladvies	0,72	0,53	-0,44	0,658	0,17	3,07
Dagelijks zon	3,37	2,93	1,40	0,162	0,61	18,52
Pre-waarde vitamine D	0,72	0,81	-2,95	0,003	0,57	0,89
Medicatie	1,71	2,11	0,44	0,663	0,15	19,1
Andere aandoeningen	0,94	0,66	-0,09	0,931	0,235	3,76

Tabel 18: Logistische regressie met als afhankelijke post-waarde < of ≥ 20 ng/ml.
° andere medicatie = anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeaal, anti-osteoporotisch

°° aandoeningen = cardiovasculair en/of diabetes mellitus
Std.Err = standaarddeviatie
Conf. Interval = Betrouwbaarheidsinterval

4.2.7.4 Grenswaarde vitamine D na de behandeling 30 ng/ml

Met een grenswaarde van 30 ng/ml was eveneens de pre-waarde van vitamine D de enige voorspellende waarde voor een voldoende hoge waarde na behandeling. (tabel 19)

Post-waarde vitamine D < of ≥ 30ng/ml	**Odds Ratio**	**Std.Err**	**Z**	**P> |z|**	**[95% Conf. Interval]**	
Geslacht	1,03	0,36	0,10	0,922	0,52	2,05
Leeftijd	0,99	0,01	-0,65	0,513	0,96	1,02
Gewicht	1,02	0,01	1,58	0,115	0,99	1,04
Pre-waarde vitamine D	0,86	0,35	-3,74	0,000	0,79	093
Inname suppletie	0,09	0,08	-2,75	0,006	0,02	0,51
Levensstijladvies	0,48	0,19	-1,83	0,067	0,22	1,05
Medicatie	0,28	0,25	-1,44	0,150	0,51	1,58
Andere aandoeningen	1,11	0,43	0,28	0,783	0,52	2,37

Tabel 19: Logistische regressie met als afhankelijke post-waarde < of ≥ 30 ng/ml.
° andere medicatie = anti-epileptica, corticoïden per os, antifungeaal, anti-osteoporotisch
°° aandoeningen = cardiovasculair en/of diabetes mellitus
Std.Err = standaarddeviatie
Conf. Interval = Betrouwbaarheidsinterval

4.2.8 Conclusie statistiek: antwoorden op de onderzoeksvragen

Bij een onderzoekspopulatie van 253 personen in drie doorsnee huisartsenpraktijken in Vlaanderen was er 78% van de 45-plussers met een vitamine D-tekort (< 30 ng/ml). Van deze beginpopulatie werd bij 71,5% een suppletietherapie opgestart. Vóór het starten van de behandeling had 22% van de beginpopulatie een vitamine D-waarde > 30 ng/ml waardoor zij geen therapie nodig hadden. Na de suppletietherapie had 54% van de behandelde personen een waarde > 30 ng/ml. Van onze onderzochte populatie had 0,5% of 14 personen een pre-waarde van vitamine D < 10ng/ml, na onze interventie was er nog 1 persoon met een waarde < 10 ng/ml. Er was een duidelijk toegenomen gemiddelde vitamine D-waarde in de gehele testpopulatie, en suppletie bleek dus nuttig volgens de door ons gehanteerde methode. In ons onderzoek traden geen duidelijke risicogroepen op de voorgrond.

Tussen de verschillende praktijken was er geen significant verschil, wat dus betekent dat levensstijladvies geen concrete meerwaarde bood om een stijging van het vitamine D-gehalte te bekomen. Het gegeven levensstijladvies werd wel goed opgevolgd en meer patiënten kenden de reden voor de medicatie-inname.

5 Discussie

Vitamine D-tekort is een veelvoorkomend probleem. Uit ons praktijkproject bleek dat 78% van de onderzochte populatie een vitamine D-spiegel < 30 ng/ml had. Dit percentage komt overeen met de prevalentie die we in de literatuur terugvonden.

Van de onderzochte risicofactoren uit de literatuur kwam bij onze studie enkel het hebben van een donkere huid op de voorgrond bij een cut-off waarde van 20 ng/ml als onafhankelijk voorspellende variabele. Indien we de grens op 30 ng/ml legden, verdween ook een donkere huid als risicofactor. Dit valt vermoedelijk te verklaren doordat ook weinig patiënten met een lichte huidskleur een vitamine D-spiegel > 30ng/ml hebben. Beschermende onafhankelijke factoren voor een vitamine D-tekort die we terugvonden in ons praktijkproject waren dagelijkse blootstelling aan de zon, het gebruik van de zonnebank en suppletie Ook in de literatuur beschreven verschillende studies het belang van 15 minuten zonblootstelling ter hoogte van gelaat, handen en voorarmen. Het bepalen van de vitamine D-spiegel bij de gekende risicogroepen, zoals voorgesteld door Holick, ligt onder vuur: omwille van de hoge prevalentie in deze groepen zou een bepaling voor het opstarten van de therapie niet noodzakelijk zijn.[83]

Voor de behandeling van een vitamine D-tekort stelden verschillende richtlijnen een maximale dagdosis van 800 IE vitamine D voor. De meest recente richtlijn van Holick et al. legt de nadruk op een goede oplaaddosis, gevolgd door een voldoende hoge onderhoudsdosis. Deze onderhoudsdosis wordt verhoogd van 600-800 IE naar 1500-2000 IE. Ook in het kader van preventie van valrisico wordt de dosis verhoogd naar 800-2000 IE.

Supplementen op basis van vitamine D3 krijgen de voorkeur op vitamine D2, omwille van een betere absorptie en een efficiëntere toename van de vitamine D-spiegel. In België bestaan er uitsluitend supplementen op basis van vitamine D3. Een olie-achtige carrier zou de voorkeur krijgen ten opzichte van een carrier op basis van poeder of ethanol.

In ons praktijkproject maakten we gebruik van vitamine D3 met een olie-achtige carrier. De toegediende dosis vitamine D was afhankelijk van de gemeten pre-waarde: één ampul (25000 IE) maandelijks bij een vitamine D-spiegel hoger dan 10 ng/ml of twee ampullen (50000 IE) wekelijks bij een vitamine D-spiegel lager dan 10 ng/ml. Dit komt neer op een dagelijkse dosis van respectievelijk 800 IE en 5000 IE.

Uit ons praktijkproject bleek dat enkel de pre-waarde een bepalende factor was voor een al of niet voldoende stijging van de vitamine D-waarde in het bloed na behandeling. Alle andere onderzochte variabelen of factoren hadden geen invloed. Ook het geven van levensstijladvies in combinatie met medicamenteuze suppletie had geen bevorderende invloed op de vitamine D-spiegel. Wel werd dit in ons praktijkproject goed gevolgd en had men meer kennis rond de reden van suppletie.

In de literatuur vonden we slechts één studie die de vergelijking maakte tussen medicamenteuze suppletie en zonlichtexpositie bij een welbepaalde subpopulatie, met als besluit dat zonlicht minder effectief was. We kunnen dus geen duidelijke conclusie trekken omtrent de meerwaarde van levensstijladvies.

Bij een pre-waarde tussen 10-30 ng/ml bleek onze therapeutische interventie effectief: 93% van onze behandelde populatie behaalde een post-waarde > 20 ng/ml, 54% behaalde een post-waarde > 30 ng/ml. Een half procent of 14 personen van onze onderzochte populatie had een pre-waarde van <10 ng/ml, na onze interventie was er nog slechts 1 persoon met een waarde < 10 ng/ml, vermoedelijk te wijten aan een gebrek aan therapietrouw. Gezien er in de literatuur nog geen veralgemeende consensus bestaat over de ideale vitamine D-spiegel (>20 of >30 ng/ml) en onze therapie bij de meeste patiënten voldoende effectief bleek om een waarde hoger dan 20 ng/ml te behalen, lijkt het controleren van de vitamine D-spiegel na de opstart van therapie ons niet nodig. Dit kan wel overwogen worden bij personen met een vitamine D-spiegel < 10ng/ml.

Hoewel ons praktijkproject duidelijke resultaten opbracht, is het niet evident om deze resultaten door te trekken naar de dagdagelijkse praktijk. We richten ons hier immers enkel op de vitamine D-spiegel zonder oog te hebben voor de klinische implicaties. De tendens om steeds frequenter vitamine D te bepalen en het eventuele gevonden tekort te behandelen wordt meer en meer in vraag gesteld. [83] In de literatuur bestaat er nog veel discussie over het nut van systematische bepaling en de behandeling op basis van de vitamine D-spiegel. Er is nog veel onduidelijkheid over de implicaties op morbiditeit en mortaliteit. Het geven van levensstijladvies kan een meerwaarde bieden met het oog op therapietrouw, men moet ook rekening houden met een verhoogd risico op huidcarcinoom bij een overmatige zonblootstelling. Het is belangrijk de aanbevelingen nauwgezet op te volgen en de zonblootstelling zonder protectie te beperken tot 15 minuten per dag tussen 10 en 15uur met ontblote armen, handen en hoofd.

Ter bepaling van het vitamine D-gehalte in het bloed bestaat er nog geen gestandaardiseerde test. Ook de laboratoria die de bepaling deden voor ons praktijkproject, gebruikten allen een verschillende bepalingsmethode. Dit kan onze resultaten enigszins beïnvloed hebben. Andere factoren die voor enige bias zouden gezorgd kunnen hebben, zijn de studieperiode, de vragenlijst en de onderzochte populatie.

Onze studie werd uitgevoerd van april tot augustus, we vermoeden dat eenzelfde project in de herfst of winter andere resultaten zal opleveren. De vragenlijst die we opstelden in verband met zonblootstelling was niet identiek voor en na de therapie, waardoor we dit niet konden vergelijken. De onderzochte populatie bestond voornamelijk uit actieve 45-plussers. Er was slechts 1 patiënt geïnstitutionaliseerd en slechts enkele patiënten werden op huisbezoek gezien. Dit praktijkproject zou best opnieuw uitgevoerd worden onder vorm van een RCT waarbij de patiënten per praktijk gerandomiseerd worden volgens wel of geen combinatie met levensstijladvies. Idealiter wordt dit uitgevoerd over een lange periode en door praktijken die met hetzelfde laboratorium samenwerken. Ook het belang van duidelijke en gestandaardiseerde vragenlijsten mag niet uit het oog verloren worden.

6 Besluit

Vitamine D-tekort is een veelvoorkomend probleem. In de literatuur is er recent veel onderzoek naar de rol en aanpak van vitamine D-tekort gebeurd. We kunnen echter moeilijk conclusies trekken, omwille van de vele beperkingen en tegenstrijdigheden in de beschikbare studies.

Er is nog geen duidelijke richtlijn omtrent de beste vorm, dosis en toedieningsfrequentie om een vitamine D-tekort te behandelen.

Nieuwe richtlijnen benadrukken een voldoende hoge behandelingsdosis en verhogen deze onderhoudsdosis naar 800-2000 IE per dag. Het geven van levensstijladvies in combinatie met medicamenteuze suppletie zorgde in ons praktijkproject niet voor een efficiëntere toename van de vitamine D-waarde, maar kan wel een meerwaarde zijn met het oog op therapietrouw.

De nood aan meer en grotere RCT's die de gevolgen van vitamine D-tekort op lange termijn en de efficiëntie van verschillende doseringen nagaan, dringt zich verder op.

7. Bronnen

1. Stroud M, Stigoe S, Stott E. Vitamin D. Australian family physician 2008; 37(12): 1002-1005.

2. Wielders J, Muskieten F, Van De Wiel A. Nieuw licht op vitamine D. Herwaardering van een essentieel prohormoon. Ned. Tijdschr. Geneeskunde 2010; 154: A1810.

3. Meyer D. Scientists probe role of vitamin D: Deficiency a Significant Problem, Experts say. JAMA 2004; 292(12): 1416-1418.

4. Prophylaxis of vitamin D deficiency-Polish Recommendations 2009. Endokrynol Pol 2010; 61(2):2 28-32.

5. Messaaoui A, Dorchy H. Vitamine D: pathofysiologie en rol bij bot- en andere aandoeningen zoals diabetes. Medi-sfeer 2012; 404: 35- 38.

6. Lee P. Vitamin D metbolism and deficiency in critical illness. Best practice and research Clinical endocrinology and metabolism 2011; 25: 769 – 781.

7. Holick M. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.

8. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D. Canadian Family Physician 2007; 53: 841-854.

9. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92(1): 4-8.

10. Bordelon P, Ghetu M, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. Am Fam Physician 2009; 18(8): 841-846.

11. Heaney R, Dowell M, Hale C, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr 2003; 22: 142-146.

12. Lyman D. Undiagnosed vitamin D deficiency in the hospitalized patient. Am Fam Physician 2005; 71: 299-304.

13. Holick M, Chen T. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1080S-1086S.

14. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911–1930.

15. Mc Kennia M. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med 1992; 93: 69-77.

16. Vaes B, Pasquet A, Wallemacq P, et al. The BELFRAIL (BFC80+) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium. BMC Geriatr 2010; 10: 39.

17. De Bruyne K. Vitamine D-status in de huisartsenpraktijk. Masterproef huisartsgeneeskunde 2012.

18. BCFI Folia Pharmacotherapeutica. Preventief gebruik van vitamine D. Februari 2007.

19. Pearce S, Cheetman T. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010; 340: 142-147.

20. Moreno-Reyes R Carpentier Y, 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.

21. Marks R, Foley P, Jolley D, et al. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. Arch Dermatol 1995; 131: 415–21.

22. Van Pottelbergh G, Matheï C, Vaes B, Adriaensen W, Degryse J. Vitamine D-tekort bij ouderen: oorzaak of gevolg van meerdere chronische aandoeningen? Huisarts Nu 2012; 41: 125-8.

23. http://www.ssmg.be/new/files/RMG286_326-329.pdf

24. Holick M. Ressurection of vitamin D-deficiency and rachitis. J Clin Invest 2006; 116(8): 2062-2072.

25. Holick M. Vitamin D-deficiëntie: what a pain it is. Mayo clin Proc 2003; 78(12): 1457-1459.

26. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett W, Dietrich T, and Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18-28.

27. Cameron I, Murray G, Gillespie L, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.

28. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplemtation is necessary? Best Prac Res Clin Rheumatol 2009; 23(6): 789-795.

29. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006; 29: 650-656.

30. Pittas A, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrin Metab 2007; 85: 6-18

31. Pittas A, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 121:425-9.

32. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358(9292): 1500-3.

33. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in children and adolescents. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2012; 243: 124-8.

34. Ponsonby A, Lucas R, Van Der Mei I. UVR, vitamin D and three auto-immune diseases- multiple sclerosis, type I diabetes, rheumatoïd arthritis. Photochem Photobiol 2005; 81(6): 1267-1275.

35. Munger K, Levin L, Hllis B, Howard N, Ascheino A. Serum 25-hydroxyvitamine D en het risico van multiple sclerose. JAMA 2006; 296: 2832-2838.

36. Wang T, Pencina M, Booth S, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008; 117: 503-511.

37. Liu L, Chen M, Shelly R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovasular disease, and premature mortality from all-cause in united states adults. Am J Cardiol 2012; 110: 834-839.

38. Bjelakovic G, Gluud L, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011.

39. Thatcher T, Clarke B. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Pro 2011; 86(1): 50-60.

40. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomize controlled trials. Arch Intern Med 2007; 167 (16): 1730-1737.

41. Cawthon P, Parimi N, Barrett-Connor E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4625-34.

42. Jassal S, Chonchol M, Von M, Smits G, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. Am J Med 2010; 123: 1114-20.

43. Bjelakovic G, Gluud L, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011.

44. Holick M. Vitamin D: a D-lightful health perspective. Nutr Rev 2008; 66(2):8182-8194.

45. Victh R. What is the optimal vitamin D status for health? Prog Biophys Mol Biol 2006; 92(1): 26-32.

46. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev 2001; 22(4): 477-501.

47. Hoge gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Herziening 2009. Nr 8309 FOD

48. Barake M, Daher R, Salti I, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 835-43.

49. Weng F, Shults J, Leonard M, Stallings V, Zemel B. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. Am J Clin Nutr 2007; 86: 150-158.

50. Schreuder F. Vitamin D-advies Gezonheidsraad schiet te kort. Huisarts en Wetenschap. 2009; 52 (2): 76-77.

51. Cavalier F, Souberbielle J. La vitamine D: effets classiques, non classiques, et évaluation du statut du patient. Médicine Nucléaire 2009; 33: 7-16.

52. Nowson C, Mc Grath J, Ebeling P. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. Med J Aust 2012; 196(11): 686-687.

53. Jones B, Twomey P. Issues with vitamin D in routine clinical practice. Rheumatology 2008; 47: 1267-1268.

54. Sievenpiper J, Melntyre E, Verril M, Quinton R, Pearce S. Unrecognised severe vitamin D deficiency. BMJ 2008; 336: 1371-1374.

55. Elders P, et al. NHG-Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening). Huisarts Wet 2012; 55(10): 452-8.

56. Hollis B. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr 2005; 135: 317

57. Holick M. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. Fed Proc 1987; 46: 1876.

58. Sato Y, Iwamoto J, kanoko T, Satoh k. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzhemier's disease: a randomised controlled trial. J Bone Miner Res 2005; 20(8): 1327-1333.

59. Sato Y, Metoki N, Iwamoto J, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in stroke patients. Neurology 2003; 61(3): 338-342.

60. Wicherts I, Boeke A, Van Der Meer I, Van Schoor N, Knol D, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. Osteoporos Int 2011; 22(3): 873-882.7.

61. Holick M, Biancuzzo R, Chen T, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(3): 677–681.

62. Trang H, Cole D, Rubin L et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am J Clin Nutr 1998; 68: 854–8.

63. Heaney R, Recker R, Grote J, Horst R.Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2011: E447–E452.

64. Armas L, Hollis B, Heany R.Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 89(11):5387–5391.

65. Houghton L, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. Am J Clin Nutr 2006; 84(4): 694-7.

66. Grossmann R, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. Mol Nutr Food Res 2010; 54(8): 1055–1061.

67. Heany R, Davies M, Chen T et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr 2003; 77(1): 204-10.

68. Chel V, Wijnhoven A, Smit J, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. Osteopor Int 2008; 19(5): 663-671.

69. Ish-shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(9):3430–3435.

70. Bischoff-Ferrari. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. Osteoporos Int 2007; 18: 401–407.

71. NHG-standaard Osteoporose. Huisarts Wet 2005; 48: 559-70.

72. http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/samenvatting%20vitamineD.pdf

73. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign71.pdf Guideline 71: Management of osteoporosis, 2004

74. http://www.cmaj.ca/embargo/cmaj080663.pdf

75. Aloia J. Clinical Review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(10): 2987-96.

76. Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) concernant l'apport en vitamine D. Office fédéral de la santé publique Suisse 2012.

77. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D - Rapport, conclusions et recommandations . Académie Nationale de Médecine France 2012.

78. Clinical use of vitamins, EBM Guidelines, 17/02/2012.

79. Osteoporosis - primary and secondary prevention of fragility fractures – Management

http://prodigy.clarity.co.uk/osteoporosis_prevention_of_fragility_fractures/management/scenario_management/self_care_and_lifestyle_advice/calcium_and_vitamin_d

80. Gallagher J, Sai A, Templin T, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156(6): 425-37.

81. Barnes M, et al. Maintenance of wintertime vitamin D status with cholecalciferol supplementation is not associated with alterations in serum cytokine concentrations among apparently healthy younger or older adults. J Nutr 2011; 141(3): 476-81.

82. Björkman M, Sorva A, Risteli J, Tilvis R. Vitamin D supplementation has minor effects on parathyroid hormone and bone turnover markers in vitamin D-deficient bedridden older patients. Age Ageing. 2008 ; 37(1): 25-31.

83. Christiaens T et al. Vitamine D en calcium. Geneesmiddelenbrief Farmaka; 2013, 1: 1-7.

8 Bijlagen

8.1 Informatiebrief voor de patiënt

Vitamine D-tekort: een licht op de behandeling

Informatie voor de patiënt.

Geachte heer, mevrouw,

In het kader van hun master-na-masteropleiding huisartsgeneeskunde doen Dr. Elke Hendrickx, Dr. Lotte Maes, Dr. Laurien Tilley en Dr. Lotte Van Esbroeck een onderzoek naar de beste methode om een vitamine D tekort te behandelen. Dit onderzoek gebeurt in de periode van maart tot en met augustus, onder toezicht van de Katholieke Universiteit Leuven.

Literatuuronderzoek toont aan dat een groot deel van de bevolking een tekort aan vitamine D heeft. Een tekort van vitamine D kan gevolgen hebben voor de botombouw met osteoporose, fracturen, gewrichts- en spierpijnen tot gevolg. Recente studies tonen aan dat er ook een verband zou zijn met hart- en vaatziekten, diabetes mellitus, immuniteitsziekten, kanker, allergie en mentale aandoeningen.

Met ons onderzoek willen wij nagaan of het meedelen van extra informatie en levensstijladviezen,dan wel medicamenteuze behandeling, of een combinatie van beiden een invloed heeft op de vitamine-D waarde in het bloed. De meerwaarde kan bestaan in het onderzoeken van de meest effectieve aanpak om vitamine D tekort te behandelen. De uiteindelijke bedoeling is om in de toekomst het praktijkbeleid voor de aanpak van vitamine D tekort doeltreffender te maken.

Indien u toestemt om deel te nemen aan dit onderzoek zal de arts tijdens het eerste consult samen met u een vragenlijst overlopen en tijdens een bloedname ook vitamine D bepalen. Indien u een vitamine D-tekort hebt wordt u afhankelijk van de praktijk opgedeeld in één van de therapiegroepen. Bij de eerste groep wordt gestart met vitamine D supplementen. De tweede groep krijgt meer informatie over hoe het vitamine D op natuurlijke wijze kan verhoogd wordt en wordt geacht deze levensstijladviezen toe te passen samen met de vitamine D supplementen. Na 3 maanden wordt opnieuw een bloedname gedaan om te kijken wat de invloed is op de vitamine D waarde en wordt u gevraagd een korte vragenlijst in te vullen.

Alle gegevens zullen vertrouwelijk behandeld worden en anoniem verwerkt, dit in overeenstemming met de wet op de persoonlijke levenssfeer.

Uw deelname vindt plaats op vrijwillige basis. Dit wil ook 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.

Door het ondertekenen van een formulier voor geïnformeerde toestemming geeft u uw toestemming tot het meewerken aan de studie. Indien u nog bijkomende vragen heeft over dit onderzoek kunt u contact opnemen met onderstaande onderzoekers of uw behandelende huisarts.

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

Met vriendelijke groeten,

Dr. Elke Hendrickx	**Dr. Jan Claeys**
Dr. Lotte Maes	**Dr. Herman Verwimp**
Dr. Laurien Tilley	**Dr. Liesbet Stulens**
Dr. Lotte Van Esbroeck	**Dr. Nadine Van Puymbrouck & Dr. De Graef Saskia**

8.2 Informed consent

Vitamine D-tekort: een licht op de behandeling
Toestemmingsformulier

Naam patiënt: .....

1.Ik bevestig dat Dr..... (naam informerende arts in blokletters) mij uitgebreid geïnformeerd heeft over de aard en het doel van deze studie.

2.Ik bevestig dat ik de informatie over de studie heb begrepen en schriftelijk gekregen heb.

3.Ik begrijp dat mijn deelname geheel vrijwillig is en dat ik me op elk moment kan terugtrekken uit dit onderzoek, zonder nadelige gevolgen.

4.Ik begrijp dat consultaties en extra onderzoeken uitgelokt door het onderzoek mij niet aangerekend worden.

5.Ik begrijp dat mijn persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden verzameld en geanonimiseerd (hierbij is totaal geen terugkoppeling meer mogelijk naar het persoonlijke dossier) of gecodeerd (terugkoppeling naar uw persoonlijke dossier door uw behandelende arts is nog mogelijk). In overeenstemming met het koninklijk besluit van 8 december 1992 en het koninklijk besluit van 22 augustus 2002, zal mijn persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en bij codering zal ik toegang krijgen tot mijn verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op mijn verzoek worden verbeterd.

6.Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan de KULeuven en wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen van ICH/GCP en volgens de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van individuen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

7.Ik verleen bevoegde vertegenwoordigers van KULeuven toestemming voor directe inzage in mijn persoonlijke medische gegevens om na te gaan of het onderzoek uitgevoerd is volgens de wetten en voorschriften.

8.Er werd voor deze studie, conform de Belgische wet van 7 mei 2004 een verzekering afgesloten. Dit daar de wet voorschrijft dat voor elk wetenschappelijk onderzoek bij mensen een verzekering moet afgesloten worden ook al houdt deze studie weinig of geen risico in voor de deelnemer.

9.Ik verklaar hierbij dat ik instem met deelname aan dit onderzoek.

Door de patiënt te ondertekenen en persoonlijk te dateren.

Datum **Handtekening patiënt**

Ik, ondergetekende, …..... .....(naam informerende arts) bevestig dat ik mondeling de nodige informatie heb gegeven over deze klinische studie, dat ik een kopie heb gegeven van het informatie- en toestemmingsformulier dat door de verschillende partijen werd getekend, dat ik bereid ben om zo nodig alle aanvullende vragen te beantwoorden en dat ik geen druk op de patiënt heb uitgeoefend om aan de studie deel te nemen. Ik verklaar dat ik werk volgens de ethische principes die worden beschreven in de Verklaring van Helsinki en de Belgische wet van 7/5/2004 over proeven op mensen.

Datum **Handtekening informerende arts**

8.3 Vragenlijst voor de patiënt bij aanvang van de studie

Vitamine D-tekort: een licht op de behandeling

Vragenlijst patiënt

1.Wat is uw geslacht en leeftijd?

0 Man, jonger dan 50 jaar

0 Man, 50 t/m 69 jaar

0 Man, meer of gelijk aan 70 jaar

0 Vrouw, jonger dan 50 jaar

0 Vrouw, 50 t/m 69 jaar

0 Vrouw, meer of gelijk aan 70 jaar

2.Komt u iedere dag minimaal 15 minuten in de buitenlucht met uw handen en hoofd onbedekt?

0 Ja

0 Nee

3.Heeft u een donkere huid?

0 Ja

0 Nee

4.Hoeveel keer per week eet u vette vis? (haring, paling, makreel, zalm, forel, botervis, sardines, heilbot en sprot)

0 Ik eet geen vette vis

0 2 keer per maand

0 1 keer per week

0 2 keer per week

0 Meer dan 2 keer per week

5.Hoeveel zuivelproducten (1potje yoghurt, 1 sneetje kaas, 1 potje pudding, 1 potje platte kaas, 1 glas melk) gebruikt u dagelijks?

0 Geen

0 Minder dan 2 zuivelproducten per dag

0 Meer of gelijk aan 2 zuivelproducten per dag

6.Wat is uw lichaamsgewicht?

0 Minder als 60kg

0 60-90 kg

0 Meer als 90 kg

7.Wat is uw BMI?

0 18,5-20 kg/m2 0

20-25 kg/m2

0 25-30 kg/m2

0 meer als 30 kg/m2

8.Maakt u gebruik van
de zonnebank? 0 Nooit

0 <1/maand

0 >1/maand

9.Neemt u momenteel vitamine D supplementen in?
0 Ja, dagelijks

0 Af en toe

0 Mijn arts heeft ze mij voorgeschreven, maar ik neem ze niet

0 Neen

8.4 Vragenlijst voor de arts bij aanvang van de studie

Vitamine D-tekort: een licht op de behandeling

Vragenlijst arts

1.Neemt deze patiënt een van de volgende geneesmiddelen?

0 Anti-epileptica

0 Rifampicine

0 Glucocorticoïden

0 Cholestyramine

0 Antiretrovirale medicatie

0 Antifungale medicatie

0 Osteoporosemedicatie (bisfosfonaten)

2.Lijdt uw patiënt aan één van de volgende aandoeningen?

0 Malabsorptiesyndroom (IBD, coeliakie, bariatrische heelkunde, lactose-intolerantie)

0 Leverstoornissen

0 Nierfunctiestoornissen

0 Auto-immuunziekten (MS, RA)

0 Diabetes mellitus I of II

0 Cardiovasculaire aandoeningen (hypertensie, hartfalen, angor)

0 Osteoporose

3.Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van fracturen na het vijftigste levensjaar.

0 Ja

0 Nee

4.Is deze patiënt geïnstutionaliseerd?

0 Ja

0 Nee

8.5 Informatiefolder met levensstijladvies

Informatiefolder: VITAMINE D

1) Vitaminen?

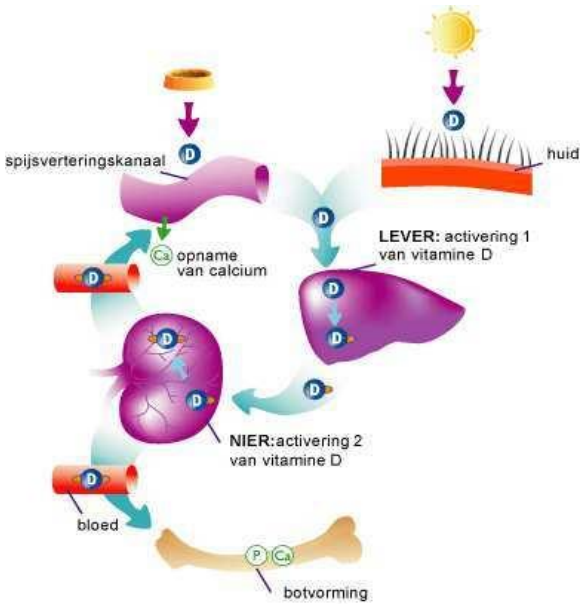
Vitaminen zijn hulpstoffen die niet door ons lichaam zelf worden aangemaakt. Er zijn vetoplosbare (A,D,E en K) en wateroplosbare vitaminen (B en C). Vitamine D behoort tot de vetoplosbare vitaminen wat concreet betekent dat hiervan opslag in ons lichaam plaatsvindt en overdosering mogelijk is.

2) Rol van vitamine D?

Vitamine D is nodig voor de botaanmaak en de opbouw van het spierweefsel. Wetenschappelijke studies tonen aan dat vitamine D tekort ook een rol speelt in het ontstaan en verloop van onder andere hartaandoeningen, lever- en nierziekten en diabetes.

3) Bronnen van vitamine D?

Vitamine D komt via het zonlicht op de huid en via de voeding in het spijsverteringsstelsel. Een eerste activering van het vitamine D gebeurt in de lever, de tweede activering ter hoogte van de nier. Bij een voldoende hoog vitamine D gehalte wordt het calcium in de voeding vlot opgenomen. Dit calcium is onontbeerlijk voor botaanmaak.



4) Hoe ontstaat een vitamine D tekort?

Wanneer je zwaarlijvig bent, medicatie neemt die de productie van vitamine D onderdrukt, een donkere huid hebt of te weinig in de zon komt, kan hierdoor je vitamine D waarde in het gedrang komen.

5) Hoe wordt een tekort van vitamine D vastgesteld?

Mogelijke klachten die kunnen horen bij een vitamine D tekort zijn sneller vallen, spierpijnen en vermoeidheid die enkele maanden bestaat. Tijdens een routine bloedafname kan je arts de vitamine D waarde bepalen. Wanneer de waarde lager dan 30 ng/ml bedraagt, zal je arts je een gepaste behandeling voorstellen.

Bronnen: **NHG-standaard 'Osteoporose'/ KCE / WHO / Farmaka /Google-afbeeldingen**

6) Behandelingsvormen?



Levensstijladvies:

Het belang van zonlicht op onze handen en aangezicht en dit elke dag gedurende minstens 15 minuten is onontbeerlijk voor een goede vitamine D waarde. Vanaf april tot oktober dient iedereen dus dagelijks te genieten van de zon. Zonnecrème beschermt ons voor verbranding, maar bevat zonnefilters die onze vitamine D waarde niet ten goede komen.



Vitamine D kan worden aangevuld via voedingsproducten zoals champignons,eieren en vette vis (paling, sardines, wilde zalm, makreel, forel, heilbot, sprot, botervis). Minstens tweemaal per week dient men deze producten te consumeren. Boter, margarine en braadproducten bevatten ook een kleine hoeveelheid vitamine D.



Om ons lichaam te voorzien van een goede calciumwaarde, wat bijdraagt tot onze botaanmaak, moeten we zorgen voor een voldoende inname van zuivelproducten zoals een glas melk, een kommetje yoghurt, een potje platte kaas, een potje pudding of een sneetje kaas. Deze producten dienen minstens tweemaal per dag te worden geconsumeerd.

Voedingssupplementen:

Op voorschrift van uw arts kan vitamine D ook als geneesmiddel worden ingenomen om uw waarde terug op peil te brengen. Hiervoor dient u strikt de richtlijnen van uw arts op te volgen.

Bronnen: **NHG-standaard 'Osteoporose'/ KCE / WHO / Farmaka /Google-afbeeldingen**

8.6 Vragenlijst op het einde van de studie

1.Hebt u de afgelopen maanden uw recent opgestarte medicatie maandelijks/wekelijks kunnen nemen?

0 Ja, maandelijks (3x)

0 Ja, wekelijks (9x)

0 Neen

2. Zo neen, hoe komt dit?

0 Vergeten

0 Bijwerkingen

0 Ik voel met niet ziek

0 Slechte smaak

0 Mijn medicatie was op

0 Te duur

0 Andere:

3.Hebt u enige last gehad van bijwerkingen?

0 Geen

0 Misselijkheid

0 Diarree

0 Hoofpijn

0 Andere:

4.Wat is volgens u de reden dat deze medicatie u werd voorgeschreven?

0 Ja

0 Nee

5.Hebt u de voorbije periode zonnecrème gebruikt?

0 Ja

0 Neen

6.Zo ja, welke factor en welke frequentie? (dagelijks/wekelijks/maandelijks)

7.Bent u in de voorbije periode op reis geweest? Zo ja, hoelang en naar waar?

Bedankt voor uw medewerking!