DOOR: TOINE DE GRAAF; M.M.V. FRITS MUSKIET

# Vitamine D: liever dagelijks

## Hoge maandinnames ter discussie

### Hoge doseringen, lage frequentie: on-fysiologisch

Suppletie met vitamine D vermindert het risico van vallen bij ouderen. Toch? Een recent verschenen studie zaait echter verwarring: de hoogste maanddoseringen blijken juist geassocieerd met méér valpartijen. En deze studie komt niet volledig uit de lucht vallen. Zijn deze resultaten te verklaren door de hoge doses en lage innamefrequentie en is dagelijkse suppletie beter én veiliger?

Klinische studies waarin vitamine D dagelijks werd toegediend, zijn in de minderheid. Ongeveer 60% van de studies maakten gebruik van een 'bolus': deelnemers kregen wekelijks, maandelijks of enkele keren per jaar vitamine D of placebo toegediend.[1] Dit sluit aan bij de praktijk van alledag, waarin de bolus veelvuldig wordt ingezet. Vooral voor ouderen lijkt een lage innamefrequentie op het eerste oog aantrekkelijk. Ze hebben doorgaans wel meer te slikken en hun therapietrouw laat nogal eens te wensen over, dus is het wel zo gemakkelijk. Tegelijk is het een ervaringsfeit dat in de natuur gemakzucht zelden wordt beloond. Inmiddels zijn er signalen dat ook de inname van vitamine D zich niet leent voor een gemakzuchtige benadering. De prijs hiervan zou wel eens hoger kunnen zijn dan tot nu toe ingeschat.

Het is vooral een recente studie die de gemoederen bezighoudt. Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde klinische studie die werd uitgevoerd in Zürich met tweehonderd 70-plussers (vrouwen en mannen) die al een keer waren gevallen.[2] De gemiddelde leeftijd was 78 jaar. Bij de meerderheid (58%) was voor aanvang van de studie een te lage

vitamine D-status vastgesteld. Zij hadden 25(OH)D-waarden lager dan 50 nmol/l.

## Hoge doses contraproductief?

De deelnemers kregen een jaar lang maandelijks een supplement met vitamine D en werden hiervoor verdeeld over drie groepen. De controlegroep kreeg geen placebo, maar 'slechts' een maanddosis van 24 000 IE vitamine D. De tweede groep kreeg maandelijks 60 000 IE en de derde groep 24 000 IE vitamine D plus 300 mcg calcifediol. Dit calcifediol is het metaboliet dat het lichaam vormt uit vitamine D3 en meestal in het bloed wordt gemeten, het 25(OH)D. Primaire eindpunten waren verbetering van de functie van de onderste extremiteiten, gemeten met de Short Physical Performance Battery, en 25(OH)D-waarden van ten minste 75 nmol/l na zes en twaalf maanden. Een secundair eindpunt was het aantal gerapporteerde valpartijen per maand.

In de tweede en derde groep werden vaker 25(OH)D-waarden gerealiseerd van ten minste 75 nmol/l dan in de eerste groep. Deze uitkomst voldeed nog aan het verwachtingspatroon. Maar in de functie van de onderste extremiteiten verschilden de drie groepen niet van elkaar. En bij de valpartijen leek het de wereld op zijn kop: deelnemers op de laagste dosis vielen het minst. Het aantal valincidenten verschilde significant tussen de groepen, met het hoogste percentage vallers in groep 2 (67%) en groep 3 (66%). In groep 1, die de laagste dosis vitamine D kreeg, bedroeg het percentage vallers slechts 48%.

Toch komt deze uitkomst niet volledig uit de lucht vallen. Zo verhoogde in 2010 in een klinische studie met 2256 oudere vrouwen, die allen een hoog risico hadden van een heupfractuur, een jaarlijkse bolus met 500 000 IE vitamine D het valrisico ten opzichte van placebo.[3] In een begeleidend 'editorial' stelden Bess Dawson-Hughes en Susan S. Harris destijds de lage inname-frequentie ter discussie: 'De bevindingen werpen de mogelijkheid op dat in-frequente, hoge doses vitamine D contraproductief zijn'.[4] In het editorial werd tevens gepleit voor een her-evaluatie van de risico's en voordelen van de klinische gewoonte om hoge doses cholecalciferol (vitamine D3) te geven aan patiënten met een vitamine D-deficiëntie.

Pikant detail: diezelfde Bess Dawson-Hughes is één van de coauteurs van de nieuwe studie.[2]

## Braziliaanse studie

De auteurs van de nieuwe studie hebben actief gezocht naar een mogelijke verklaring voor hun bevindingen.[2] Maar ze vonden die niet. Ook de mogelijkheid dat de hogere doseringen resulteerden in méér fysieke activiteit en dus ook méér kans om te vallen, namen ze mee in hun analyse maar dit kan hun uitkomsten niet verklaren. Ze pleiten daarom voor méér onderzoek en wijzen in dit verband op twee klinische studies die gaande zijn: de Amerikaanse VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL) en een Europese studie met vitamine D en omega 3 (DO-HEALTH).[5] De patiënten in deze studies zijn echter niet helemaal vergelijkbaar met die uit hun eigen studie. Bovendien: in zowel VITAL als DO-HEALTH krijgen de deelnemers in de behandelgroepen geen bolus, maar gewoon dagelijks een vitamine D-supplement.

Vooral dit laatste zou nog wel eens een belangrijk verschil kunnen zijn. Een teken aan de wand is een vorig jaar verschenen Braziliaanse studie.[6] Doel was het effect te evalueren van vitamine D op het aantal valpartijen en het houdingsevenwicht bij 160 postmenopauzale vrouwen (50 tot 65 jaar) met een verleden van valincidenten. De ene helft kreeg gedurende negen maanden elke dag 1000 IE vitamine D en de andere helft placebo. In de vitamine D-groep verbeterden, zoals te verwachten, de 25(OH)D-waarden. Bij de start van de studie was het 25(OH)D gemiddeld 37,5 nmol/l en na negen maanden bijna het dubbele: 68,75 nmol/l. In de placebogroep verslechterden de 25(OH)D-waarden. Maar nog belangrijker: de vrouwen die vitamine D kregen vielen minder vaak en hun houdingsevenwicht verbeterde, in vergelijking met de placebogroep. In die groep lag het aantal valincidenten 46% hoger. Tevens beschermde het vitamine D-supplement tegen het optreden van sarcopenie en nam de spiersterkte van de onderste extremiteiten met 25% toe.[7]

## Paradigmashift

Om kort te gaan: er liggen twee recente studies op tafel met verschillende uitkomsten. Maar ook met andere

Een maandelijkse 'bolus' vitamine D zowel in klinische studies als in de praktijk is geen uitzondering.

Vooral ouderen hebben baat bij vitamine D, onder andere om het risico van vallen te verkleinen. Juist voor deze groep is minder vaak inspuiten van hoge doses praktisch ...

studievariabelen, waarbij vooral de innamefrequentie in het oog springt. De vraag is nu: kan dit de uiteenlopende resultaten verklaren? Dat is beslist denkbaar. Vooral een klinische review die Bruce W. Hollis en Carol L. Wagner eind 2013 publiceerden, levert hiervoor argumenten.[8] In deze review wordt onderbouwd waarom een dagelijks vitamine D-supplement veel beter is dan een bolus. Hollis en Wagner presenteren een hypothese die de deur opent voor een paradigmashift rond vitamine D. Volgens hen is de gangbare kennis mogelijk niet correct.[1] Onderdeel hiervan is de 'autocriene/paracriene theorie'. Deze houdt in dat de oorspronkelijke verbinding (vitamine D) wordt getransporteerd naar de lever, waar het wordt omgezet in 25(OH)D. Dit 25(OH)D wordt vervolgens door het vitamine D bindend proteïne (VDBP) getransporteerd naar de 33 weefsels die gebruikmaken van vitamine D. De cellen in deze weefsels nemen het 25(OH)D op via diffusie door de celmembranen, waar het verder wordt gemetaboliseerd tot het steroïde hormoon calcitriol, ofwel de actieve vorm van vitamine D: 1,25di(OH)D. De cellen gebruiken het vervolgens zelf (autocrien) of beïnvloeden hiermee hun buren door het hormoon uit te scheiden (paracrien).
Volgens Hollis en Wagner is de theorie over de autocriene productie van calcitriol niet langer vol te houden. Zij wijzen erop dat het 25(OH)D sterk gebonden is aan het VDBP en maar weinig ervan vrij is om passief te diffunderen door de celmembranen. Het 25(OH)D/VDBP-complex kan weliswaar in de cellen doordringen met behulp van gespecialiseerde transporteiwitten, maar tot nu toe zijn deze transporteiwitten slechts in enkele weefsels aangetroffen, met name de nieren, bijschildkliertjes en de placenta.

## 'Ingrijpende gevolgen'

Hoe gaat het dan wel in zijn werk? Hollis en Wagner stellen dat het juist de oorspronkelijke verbinding (vitamine D zelf) is die wordt getransporteerd over de celmembranen. Volgens hen wordt relatief weinig vitamine D gebonden aan het VDBP, waardoor grote hoeveelheden passief de cellen kunnen binnendringen om vervolgens ter plekke te worden omgezet naar het actieve hormoon via 25(OH)D. Dit verklaart tegelijk waarom de oorspronkelijke verbinding (vitamine D) zo snel uit het bloed verdwijnt, namelijk binnen 12 tot 24 uur: het wordt snel opgenomen in de cellen.
Voor een blog dat hij eind november schreef, vroeg vitamine D-expert John Cannell een andere expert om zijn visie op deze fascinerende hypothese: Hector DeLuca.[1] DeLuca houdt het beslist voor mogelijk en haalde onder meer experimenten aan met zogenaamde 'VDBP-knock-out' muizen.[9] Deze muizen hebben geen VDBP, maar in de experimenten vertoonde hun vitamine-D-functie geen afwijkingen. 'Er moet dus een ander mechanisme zijn waardoor calcitriol in de weefsels terechtkomt', aldus DeLuca.
Hollis en Wagner achten het waarschijnlijk dat dagelijks een voldoende hoeveelheid vitamine D beschikbaar moet zijn voor directe opname in de cellen. Dit impliceert volgens hen tegelijk dat 'variaties in vitamine D-doseringsschema's ingrijpende gevolgen kunnen hebben voor de resultaten van klinische studies, vanwege de korte halfwaardetijd van intact vitamine D'.

## Slechte naam voor vitamine D

De Groningse hoogleraar dr. Frits Muskiet acht de tijd rijp om te waarschuwen voor hoge doseringen vitamine D in een lage frequentie. 'De U-shaped dosis/respons-relatie die sommige vinden tussen de vitamine D-status en mortaliteit in epidemiologische studies, wordt mogelijk ook veroorzaakt door hooggedoseerde

supplementen die genomen worden in een lage frequentie', aldus Muskiet.
Zo verscheen vorig jaar nog een studie waarin zowel lage als hoge 25(OH)D-waarden waren geassocieerd met een hogere sterfte als gevolg van hart- en vaatziekten.[10] Muskiet: 'De hoge 25(OH)D-status die hoort bij een verhoogde mortaliteit kan haast niet anders dan uit supplementen komen. Niet voor niets is de vitamine D-synthese in de huid niet lineair afhankelijk van de zonlichtexpositie en vlakt de respons bij een enkele expositie al snel af. Bij herhaling gebeurt dit door bruin te worden ter bescherming. Hooggedoseerde vitamine D-suppletie in een lage frequentie geeft een abnormale farmacokinetiek: van veel te hoog na inname en mogelijk toxiciteit, naar deficiëntie vlak voor de volgende toediening.
Meten van alleen 25(OH)D geeft je slechts een beperkt inzicht. De toxiciteit in de autocriene/paracriene functie hoeft zich ook niet te manifesteren in de calcium-homeostase, zoals we die nu meten aan de hand van serum/urine-calcium of het parathyreoïd hormoon (PTH). Hoge doseringen in lage frequentie zijn on-fysiologisch. Ze worden gegeven omdat het "ongemakkelijk" zou zijn om iedere dag een dosis te nemen. Dat is een beroerd argument. Het kan vitamine D zelfs een slechte naam bezorgen.'


1. Cannell J. Why is daily dosing of vitamin D important? Blog, posted on November 25, 2015 (www.vitamindcouncil.org)
2. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, [..], Egli A. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline. A Randomized Clinical Trial. JAMA Internal Medicine Published online January 4, 2016
3. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial [published correction appears in JAMA. 2010;303(23):2357]. JAMA. 2010; 303(18):1815-1822
4. Dawson-Hughes B, Harris SS. High-Dose Vitamin D Supplementation. Too Much of a Good Thing? JAMA 2010; 303 (18):1861-1862
5. www.vitalstudy.org en http://do-health.eu/wordpress.
6. Cangussu LM, Nahas-Neto J, [..], Nahas EA. Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause. 2015 Nov 2. [Epub ahead of print]
7. Cangussu LM, Nahas-Neto J, [..], Nahas EAP. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Osteoporos Int 2015; 26:2413-2421
8. Hollis BW, Wagner CL. The Role of the Parent Compound Vitamin D with Respect to Metabolism and Function: Why Clinical Dose Intervals Can Affect Clinical Outcomes. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:4619-4628
9. Safadi FF, Thornton P, [..], Cooke NE. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. J Clin Invest. 1999; 103(2):239-251
10. Durup D, Jørgensen HL, [..], Schwarz P. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(6):2339-2346