

Niet-westerse immigranten met vitamine-D-gebrek

Samenvatting

Wicherts IS, Boeke AJP, Van der Meer IM, Van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Niet-westerse immigranten met vitamine-D-gebrek. *Huisarts Wet* 2012;55(12):554-7.

DOEL Vitamine-D-gebrek (25-hydroxyvitamine D < 25 nmol/l) komt veel voor bij niet-westerse immigranten. Het is te behandelen met vitamine-D-suppletie of blootstelling aan zonlicht. Is het effect van orale vitamine D₃ (dagelijks 800 IE of 100.000 IE/3 maanden) en blootstelling aan zonlicht even effectief voor de verbetering van serum 25-hydroxyvitamine D- en parathyroïd hormoonconcentraties?

METHODE We hebben het onderzoek uitgevoerd als gerandomiseerde klinische trial in 11 huisartsenpraktijken in Nederland. We randomiseerden niet-westerse immigranten van 18-65 jaar (n = 232) en serum 25(OH)D < 25 nmol/l voor vitamine-D-suppletie respectievelijk 800 IE/dag of 100.000 IE/3 maanden of advies voor blootstelling aan zonlicht gedurende 6 maanden (maart tot september). We verkregen bloedmonsters aan het begin, gedurende de behandeling na 3 en 6 maanden, en bij follow-up na behandeling bij 12 maanden. We analyseerden de gegevens met multilevel regressiemodelling.

RESULTATEN We verrichtten de intention-to-treatanalyse bij 211 personen. De serum 25(OH)D was aan het begin $22,5 \pm 11,1$ nmol/l. Na 6 maanden nam de serum 25(OH)D toe tot 53 nmol/l bij 800 IE/dag, tot 50,5 nmol/l met 100.000 IE/3 maanden en tot 29,1 nmol/l bij blootstelling aan zonlicht (suppletie versus zonlicht $p < 0,001$). Na 3 maanden nam het serum-PTH significant af bij alle groepen, meer bij suppletie dan bij blootstelling aan zonlicht ($p < 0,05$).

CONCLUSIE Vitamine-D-suppletie is effectiever dan een advies voor blootstelling aan zonlicht bij de behandeling van vitamine-D-gebrek bij niet-westerse immigranten.

INLEIDING

Vitamine-D-gebrek komt veel voor bij niet-westerse immigranten binnen Europa en elders.¹⁻⁴ Uit recent onderzoek in Nederland bleek dat 40-80% van de niet-westerse immigranten vitamine D-gebrek had.⁵⁻⁷ Bij blootstelling aan zonlicht wordt 7-dehydrocholesterol omgezet in previtamine D₃.⁸ Dit wordt vervolgens geleidelijk omgezet in vitamine D₃. Huidpigment houdt de ultraviolette straling tegen en beperkt de synthese van vitamine D₃. Naast huidtype en geringe blootstelling aan zonlicht, dragen bedekking van de huid, ge-

bruik van zonnebrandcrème, en een lage consumptie van vitamine D en calcium via de voeding bij tot vitamine-D-gebrek.⁹ In Nederland voegt men vitamine D alleen aan margarine toe, een product dat niet-westerse immigranten weinig gebruiken. Vitamine-D-gebrek leidt tot een toename van de parathyroïd hormoon (PTH) spiegel, wat botverlies en uiteindelijk een mineralisatiestoornis veroorzaakt, waardoor op de lange termijn osteomalacie ontstaat.^{1,9,10} Verder is gebleken dat een slechte vitamine-D-status geassocieerd is met matig fysiek functioneren,¹¹⁻¹⁵ zwakte van de proximale spieren¹⁶ en pijn¹⁷. Verschillende klinische trials hebben aangetoond dat vitamine-D-suppletie het fractuurrisico kan verminderen.^{9,13}

Vitamine-D-gebrek kan men behandelen met blootstelling aan zonlicht of vitamine-D-suppletie, hetzij dagelijks of met grote intervallen. Het effect van verschillende behandelingen op de vitamine-D-status is nooit vergeleken bij niet-westerse immigranten. Hoofddoel van dit onderzoek was om te bepalen of orale vitamine-D-suppletie effectiever is dan een advies voor blootstelling aan zonlicht met betrekking tot serum 25(OH)D, PTH en alkalische fosfatase. Het tweede doel was om te onderzoeken of de effecten van verschillende interventies verschillen met betrekking tot fysiek functioneren, functionele beperkingen en pijn.

METHODE

Onderzoeksopzet

We hebben het onderzoek opgezet als gerandomiseerde klinische trial om het effect van vitamine-D-suppletie te vergelijken met dat van advies voor blootstelling aan zonlicht. De actieve behandelingsperiode was 6 maanden, van maart tot september, omdat gedurende deze maanden de zon op de Nederlandse breedtegraad resulteert in synthese van vitamine

Wat is bekend?

- Vitamine-D-gebrek komt veel voor bij niet-westerse immigranten.
- Vitamine-D-gebrek kan worden behandeld met vitamine-D-suppletie of met blootstelling aan zonlicht.
- Een slechte vitamine-D-status is geassocieerd met matig fysiek functioneren.

Wat is nieuw?

- Orale vitamine-D-suppletie, hetzij dagelijks, hetzij een equivalente dosis eenmaal per drie maanden, is veel effectiever dan zonlicht met betrekking tot serum 25(OH)D en PTH-spiegel bij niet-westerse immigranten.
- Het effect van orale vitamine-D-suppletie gedurende zes maanden is zes maanden na stoppen nog steeds meetbaar.

VUmc, EMGO Instituut Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam; I.S. Wicherts, onderzoeker in opleiding; A.J.P. Boeke, huisarts; N.M. van Schoor, epidemioloog, senior onderzoeker, GGD Den Haag; I.M. van der Meer, epidemioloog, Afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, VUmc; D.L. Knol, epidemioloog-statisticus, Afdeling Interne Geneeskunde, sectie Endocrinologie, VUmc; P. Lips, internist • Correspondentie: p.lips@vumc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aan-gegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Wicherts IS, Boeke AJP, Van der Meer IM, Van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2011;22:873-82. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

D. We verzamelden gegevens en bloedmonsters aan het begin en gedurende de follow-up op 3, 6 en 12 maanden. We vroegen elke deelnemer om *informed consent*.

Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch ethische toetsingscommissie van het VU medisch centrum. De trial staat geregistreerd in het Nederlands Klinische Trial Register (ISRCTN 58849315). Voor aanvullende informatie over opzet en resultaten verwijzen we naar de oorspronkelijke publicatie.¹⁸

Deelnemers

De deelnemers waren niet-westerse immigranten tussen 18 en 65 jaar met vitamine-D-gebrek (serum 25(OH)D < 25 nmol/l). We hebben de deelnemers geworven bij 10 huisartsenpraktijken in Amsterdam, Den Haag, Haarlem en Amersfoort, en de polikliniek van het VU medisch centrum. Dat deden we tussen januari en maart 2004, en tussen januari en maart 2005. De metingen vonden plaats in de huisartsenpraktijk of in de polikliniek. Deelnemers sloten we uit als ze gedurende de voorgaande 3 maanden een behandeling voor vitamine-D-gebrek hadden gekregen, als ze immobiel waren of een ziekte hadden die zou storen bij de metingen (psychiatrische aandoening, reumatoïde artritis). Onderzoeksverpleegkundigen en de huisartspraktijkassistenten kregen centraal een training.

Behandeling

Randomisatie gebeurde gestratificeerd voor huisartsenpraktijk en geslacht, en resulteerde in drie groepen: advies voor blootstelling aan zonlicht voor ten minste een half uur per dag, vitamine D3 800 IE/dag of vitamine D3 100.000 IE/3 maanden. Deelnemers uit de 100.000 IE-groep namen de vitamine D onder toezicht.

Uitkomstmaten

We bepaalden serum calcium, fosfaat, albumine, creatinine en alkalische fosfatase met een routine laboratoriummethode. Serum 25-hydroxyvitamine D stelden we vast aan de hand van radio-immuno-assay (Diasorin). Serum-PTH bepaalden we met een immuno-radiometrische assay (Luminescence).

Fysiek functioneren

Handknijpkracht maten we met een dynamometer. Om de proximale spiersterkte te meten moesten de deelnemers vijfmaal opstaan uit een stoel, zonder de handen te gebruiken. We maten de totale tijd die ze hiervoor nodig hadden.¹⁹

Functionele beperkingen

Functionele beperkingen bepaalden we aan de hand van een vragenlijst waarbij de deelnemers de moeilijkheidsgraad moesten aangeven voor drie dagelijkse activiteiten: opstaan uit een stoel, traplopen en enige honderden meters lopen. De deelnemers konden scoren van 0 (zonder probleem) tot 4 (hulp nodig). De vragen over fysiek functioneren en functionele beperkingen hebben we overgenomen van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA).²⁰ We stelden zes vragen over pijn.

Confounders

Geslacht, leeftijd, body mass index en blootstelling aan zonlicht includeerden we als confounder bij de statistische analyse. Blootstelling aan zonlicht baseerden we op antwoorden op vragen naar hoe lang de deelnemers gedurende de zomermaanden buiten kwamen.

Statistische analyse

De statistische analyse verrichtten we met behulp van het multilevel-programma MLwiN 2.02.²¹ Veranderingen in serum 25(OH)D, PTH, fysiek functioneren en functionele beperkingen onderzochten we met lineaire regressie. We gebruikten *general linear models* om de interactie van de interventie met BMI te testen. Veranderingen in pijn in de benen en functionele beperkingen analyseerden we aan de hand van logistische regressie.

RESULTATEN

Er waren 211 deelnemers beschikbaar voor de intention-to-treatanalyse. Bij screening hadden alle deelnemers een 25(OH)D-spiegel < 25 nmol/l, maar bij 58 deelnemers was de waarde op het moment van insluiting hoger dan 25 nmol/l. We includeerden deze deelnemers wel bij de intention-to-treatanalyse, maar sloten hen uit bij de per-protocolanalyse. De gegevens bij inclusie van de 211 deelnemers (53 mannen, 158 vrouwen) staan in de [tabel].

De mediane tijd buitenshuis was 120 minuten per dag in de drie groepen, zonder verandering na 3 maanden.

De 25(OH)D-spiegel nam significant toe bij alle interventiegroepen na 3 maanden en zowel na 3 als na 6 maanden was de 25(OH)D-spiegel significant hoger bij de groepen met vitamine-D-suppletie, dan bij de groep met zonadvies [figuur]. Er was geen verschil tussen de twee vitamine-D-suppletiegroepen. In de vitamine-D-suppletiegroep van 800 IE/dag was de bloedspiegel hoger dan 50 nmol/l bij 74% van de deelnemers, bij 48% van de groep die 100.000 IE/3 maanden gebruikten en bij 22% van de zonlichtgroep. Na 6 maanden waren deze percentages lager dan na 3 maanden. Bij 12 maanden was het percentage deelnemers met vitamine-D-gebrek (25(OH)D-spiegel < 25 nmol/l) nog steeds lager dan aan het begin van het onderzoek, behalve bij de zonlichtgroep. We zagen een significante interactie tussen BMI en de toename van de 25(OH)D-spiegel na vitamine-D-suppletie. De toename was groter wanneer de BMI lager was dan 25 kg/m². De PTH-spiegel nam na 3 maanden significant af bij alle drie interventiegroepen. Na 6 maanden was de PTH-spiegel van beide vitamine-D-suppletiegroepen nog steeds significant lager dan bij de zonlichtgroep. Bij de per-protocolanalyse zagen we hetzelfde patroon, maar bij de 800 IE vitamine-D-groep was de 25(OH)D-spiegel na 3 maanden hoger. Aan het begin van het onderzoek was de alkalische fosfatase bij 12 personen verhoogd boven de referentiewaarde, wat wijst op metabole botziekte (beginnende osteomalacie), en na 6 maanden behandeling was de alkalische fosfatase verhoogd bij 2 personen.

Er waren tussen de groepen geen verschillen in handknijpkracht en opstaan uit een stoel. De 3 behandelgroepen

Tabel Uitgangswaarden bij 211 deelnemers ingedeeld in de drie behandelgroepen

	Totaal (n)	%	Capsules 800 IU (n)	%	Capsules 100.000 IU (n)	%	Zonlicht (n)	%
	211	100	72	34,1	74	35,1	65	30,8
Geslacht (n = 211)								
Vrouw	158	74,9	54	34,2	55	34,8	49	31,0
Leeftijd (jaar) (n = 211)	41,3 ± 11,4		40,5 ± 10,8		41,9 ± 11,6		41,5 ± 12,0	
Body mass index (kg/m ²) (n = 211)	28,7 ± 6,2		28,9 ± 7,1		28,5 ± 6,0		28,6 ± 5,4	
≥ 30: obees	69 ()	32,7	23	33,3	21	30,4	25	36,2
Ethniciteit (n = 209)								
Turks	75	35,9	27	36,0	26	34,7	22	29,3
Marokkaans	61	29,2	17	27,9	23	37,7	21	33,4
Surinaams/Antilliaans	33	15,8	16	48,5	10	30,3	7	21,2
Afrikaans	12	5,7	3	25,0	5	41,7	4	33,3
Aziatisch	28	13,4	8	28,6	10	35,7	10	35,7
Betaald werk (n = 210)								
Geen	134	63,8	50	37,3	43	32,1	41	30,6
Opleiding (n = 208)								
Geen of basisschool	111	53,4	35	31,5	40	36,0	36	32,4
Middelbare school	44	21,2	14	31,8	13	29,5	17	38,6
Hogere opleiding, universiteit	53	25,5	23	43,4	20	37,7	10	18,9
Roken (n = 210)								
Ja	45	21,5	19	42,2	13	28,9	13	28,9
Alcohol (n = 209)								
Ja	33	15,8	13	39,4	13	39,4	7	21,2
25(OH)D (nmol/l) (n = 211)	22,45 ± 11,1		22,4 ± 8,9		21,8 ± 12,3		23,3 ± 12,0	
PTH (pmol/l) (n = 210)	9,6 ± 4,6		9,1 ± 5,2		10,1 ± 4,4		9,5 ± 4,3	
Handknijpkracht in kgf (n = 210)	32,8 ± 9,9		32,7 ± 10,2		32,0 ± 9,7		33,7 ± 9,8	
Opstaan uit stoel (sec) (n = 208)	14,0 ± 5,2		13,8 ± 4,4		13,9 ± 5,3		14,3 ± 5,8	
Functionele beperkingen (n = 209)	4,3 ± 3,8		4,7 ± 3,8		4,1 ± 3,6		4,2 ± 4,0	
Hoofdpijnepisodes per jaar (n = 209)	114,6 ± 129,0		149,1 ± 141,3		74,8 ± 98,1		120,3 ± 133,6	

De waarden zijn aantallen (%) of gemiddelde ± standaarddeviatie (SD).

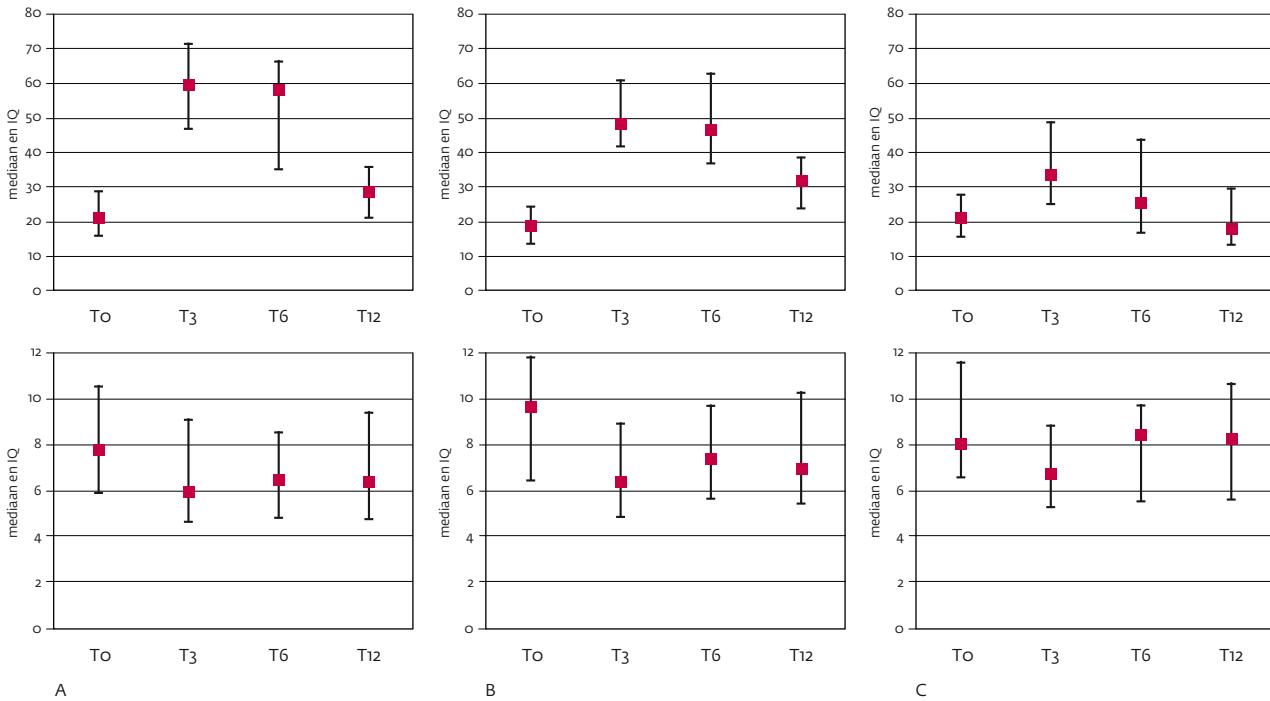
rapporteerden minder problemen met functionele beperkingen na 3 maanden behandeling. Na 6 maanden behandeling rapporteerden de deelnemers minder pijn in de bovenbenen, maar er was geen verschil tussen de groepen. Bij de groep die 800 IE vitamine D per dag gebruikte nam het aantal episodes van hoofdpijn significant af. Op 12 maanden na de aanvang van het onderzoek was de 25(OH)D-spiegel in de supplementie-groepen significant hoger dan in de zonlichtgroep.

BESCHOUWING

Voor zover wij weten is dit de eerste RCT die het effect van zonlichtadvies vergelijkt met vitamine-D-suppletie. Uit het onderzoek blijkt dat vitamine-D-suppletie nodig is voor een adequate 25(OH)D-spiegel bij niet-westerse immigranten in Nederland. In de eerste 6 maanden nam de 25(OH)D-spiegel toe en daalde de PTH-spiegel in de 3 groepen, maar het effect van suppletie was sterker dan dat van zonlicht. Op de lange termijn tussen 6 en 12 maanden liepen de waarden weer terug, maar de supplementiegroepen waren na 12 maanden nog steeds beter af dan bij aanvang van het onderzoek. Blootstelling aan zonlicht was in ons onderzoek niet erg effectief. Dit kan liggen aan huidpigmentatie, aan bedekkende kleding en weinig blootstelling aan zonlicht in het algemeen. Bij een sterk gepigmenteerde huid wordt 3-5 keer minder vitamine D gevormd dan bij een licht gepigmenteerde huid ([\[dir.nilu.no/~olaeng/fastrt/VitD_quartMED.html\]\(http://na-dir.nilu.no/~olaeng/fastrt/VitD_quartMED.html\)\). We gaven gedurende 6 maanden vitamine-D-suppletie, maar er was geen verdere toename van de 25\(OH\)D-spiegel na 3 maanden en de PTH-spiegels gingen na 3 maanden weer omhoog. Dit kan een gevolg zijn van matige therapietrouw. Onze gegevens suggereren dat obese personen hogere supplementiedoses nodig hebben.²²](http://na-</p>
</div>
<div data-bbox=)

De alkalische fosfatase nam in alle groepen met ongeveer 20% af. Dit kan wijzen op verbetering van de botstatus. Het was opvallend dat het aantal functionele beperkingen afnam, wat kan betekenen dat er maar weinig stijging van de 25(OH)D-spiegel nodig is om dit te bereiken. Bij een eerder onderzoek onder niet-westerse immigranten in Nederland rapporteerden de onderzoekers ook meer hoofdpijn bij deelnemers met vitamine-D-deficiënte.⁶ Onze conclusie is dat vitamine-D-suppletie bij de behandeling van vitamine-D-gebrek bij niet-westerse immigranten veel effectiever is dan een zonlichtadvies. Een dosis van 800 IE/dag is niet voldoende om bij (bijna) alle immigranten de 25(OH)D-spiegel te verhogen tot boven 50 nmol/l. Dit is waarschijnlijk het gevolg van matige therapietrouw. Bij andere onderzoeken in Nederland met respectievelijk 600 IE/dag en 800 IE/dag in een verzorgings- of verpleeghuis steeg de spiegel wel tot boven 50 nmol/l bij 90% of meer.^{23,24} Bij obesitas kunnen hogere doseringen nodig zijn.

Figuur Mediaan en 25e-75e percentiel van de serumspiegels van 25(OH)D (bovenste rij) en PTH (onderste rij) in de drie groepen gedurende follow-up



A tabletten, B capsules, C zonlicht.

CONCLUSIE

Uit dit onderzoek blijkt dat bij niet-westerse immigranten orale vitamine-D-suppletie effectiever is dan blootstelling aan zonlicht met betrekking tot vitamine-D-status en PTH-spiegel. ■

LITERATUUR

- 1 Meyer HE, Falch JA, Sogaard AJ, Haug E. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway. *The Oslo Health Study*. *Bone* 2004;35:412-7.
- 2 Glerup H, Rytter L, Mortensen L, Nathan E. Vitamin D deficiency among immigrant children in Denmark. *Eur J Pediatr* 2004;163:272-3.
- 3 Holvik K, Meyer HE, Haug E, Brunvand L. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:57-63.
- 4 Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
- 5 Grootjans-Geerts I, Wieters JP. Pilotonderzoek naar hypovitaminose D bij ogenschijnlijk gezonde gesluiserde Turkse vrouwen: ernstige vitamine-D-deficiëntie bij 82%. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1100-1.
- 6 Van der Meer IM, Boeke AJ, Lips P, Grootjans-Geerts I, Wuister JD, Devillé WL, et al. Fatty fish and supplements are the greatest modifiable contributors to hydroxyvitamin D concentration in a multi-ethnic population. *Clin Endocrinol* 2008;68:466-72.
- 7 Van der Meer I, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, Wuister JD. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006;84:350-3.
- 8 Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc* 1987;46:1876-82.
- 9 Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
- 10 Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
- 11 Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058-65.

- 12 Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang YQ, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >= 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
- 13 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- 14 Gerdhem P, Ringsberg K, Obrant K, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRa Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005;16:1425-31.
- 15 Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:440-6.
- 16 Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:220-6.
- 17 Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-70.
- 18 Wicherts IS, Boeke AJ, Van der Meer IM, Van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2011;22:873-82.
- 19 Stel VS, Smit JH, Pluijm SMF, Lips P. Balance and mobility performance as treatable risk factors for recurrent falling in older persons. *J Clin Epidemiol* 2003;56:659-68.
- 20 Pluijm SMF, Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Lips P. Consequences of vertebral deformities in older men and women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1564-72.
- 21 Rasbash J, Steele F, Browne W, Prosser B. A user's guide to MLwiN. Version 2.0. Bristol, United Kingdom: University of Bristol, 2005.
- 22 Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1419-23.
- 23 Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms ME, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008;19:663-71.
- 24 Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos JC, Hackeng WHL. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:644-50.