

De vitamine D-osteoporose connectie

F. A. J. MUSKIET¹, F. R. M. van der KLIS¹, A.E.C. SALEH² en J. H. P. JONXIS³

De balans tussen botaanmaak en botafbraak wordt beheerst door talrijke, nog slecht begrepen, direct en indirect werkende cellulaire, hormonale en uitwendige factoren. De rol van vitamine D in het bot mineraal metabolisme wordt het best omschreven als het behoud van extracellulair calcium en fosfaat in een superversadigde staat die resulteert in bot mineralisatie. Bewoners van landen op hoge breedtegraden vertonen seizoens-afhankelijke veranderingen in 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] spiegels. Recente resultaten uit genetische studies van de 1,25-dihydroxyvitamine D receptor, epidemiologische studies en vitamine D supplementatie studies suggereren dat lage vitamine D status een factor is in de ontwikkeling van osteoporose. Postmenopausale blanke vrouwen op Curaçao hebben een hogere vitamine D status, lager parathyreoïd hormoon, lagere calcium inname en lagere prevalentie van röntgenologisch aantoonbare vertebrale compressie fracturen, vergeleken met in Nederland wonende blanke vrouwen. Dageelijkse toediening van 400 of 800 IU vitamine D aan postmenopausale vrouwen in Nederland doet hun 25(OH)D-spiegels binnen 5 weken stijgen tot de basale niveaus van postmenopausale vrouwen op Curaçao. Mogelijk vertragen constante plasma 25(OH)D concentraties op het niveau van de zomer het ontstaan van osteoporotische lesies in postmenopausale vrouwen.

Door een goede profylaxe met vitamine D komt rachitis bij Nederlandse kinderen sinds de jaren na de Tweede Wereldoorlog zelden meer voor. Even leek het alsof daarmee de problemen van een vitamine D tekort voor alle leeftijdsgroepen waren opgelost. Sinds het in de tweede helft van de jaren zeventig mogelijk is om de plasmaspiegels van 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D; calcidiol] en 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D; calcitriol] te bepalen, is deze veronderstelling echter achterhaald.

In ons onderzoek richten we ons op de relatie tussen een lage vitamine D status en het ontstaan van osteoporose. In een vergelijkend onderzoek tussen Nederland en Curaçao werden plasma 25(OH)D, 1,25(OH)₂D en parathyreoïd hormoon (PTH) spiegels van pre- en postmenopausale vrouwen geanalyseerd en werden röntgenfoto's van de wervelkolommen van 63-83 jarige blanke

Curaçoise vrouwen beoordeeld op aldus aantoonbare osteoporotische afwijkingen. Om een indruk te krijgen van de vitamine D dosis die benodigd is om huidige plasma 25(OH)D spiegels in Nederland te doen stijgen tot de basale niveaus, zoals aangetroffen op Curaçao, supplementeerden we ±61-jarige vrouwen uit een huisartsen praktijk in Eelde met 400 of 800 IU vitamine D/dag gedurende 5 weken. Het effect van een 800 of 2x400 IU dosering toegediend aan ±75-jarige Curaçoise vrouwen en een 800 IU dosis toegediend aan ±30-jarige Nederlandse vrouwen werd eveneens nagegaan.

Aan de hand van de literatuur bespreken we in deze bijdrage de onderwerpen vitamine D, de rol van vitamine D in de calciumhomeostase, bot en botaandoeningen, en de relatie tussen vitamine D en osteoporose. Vervolgens bespreken we bovengenoemd vergelijkend onderzoek tussen Curaçao en Nederland, en de vitamine D supplementatie-studies in Nederland en op Curaçao. In het hoofdstukje "conclusies" worden onze huidige gedachten over een lage vitamine D status samengevat. Op het programma staan een herhaling van de "Eelder studie" met supplementatie gedurende een jaar, een vergelijkend onderzoek van de huidige beschikbare klinisch chemische parameters voor bot "turnover" bij verschillende botziekten, en een vergelijkend onderzoek naar de vetweefsel vitamine D gehalten in Nederland en op Curaçao.

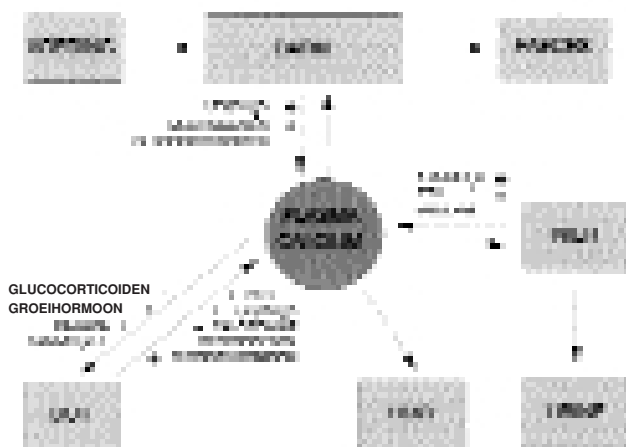
Vitamine D

Vitamine D₃ (cholecalciferol) en vitamine D₂ (ergocalciferol) zijn vetoplosbare vitamines met vergelijkbare biologische activiteiten (1-3). Vitamine D₃ wordt in de huid gesynthetiseerd door bestraling van 7-dehydrocholesterol (previtamine D₃) met zonlicht UV-B (290-320 nm), gevolgd door thermische isomerisatie van het tussenproduct (previtamine D₃) tot vitamine D₃. Het is dus niet een vitamine in de strikte zin des woords. Vitamine D₃ wordt eveneens uit de dierlijke bestanddelen van onze voeding opgenomen. Planten en micro-organismen bevatten ergosterol (provitamine D₂), dat door bestraling kan worden omgezet in vitamine D₂.

Vitamine D synthese in de huid is een zichzelf limiterend proces; langdurige blootstelling aan UV-B veroorzaakt dan ook geen vitamine D intoxicatie. In de huid gesynthetiseerd vitamine D bereikt de circulatie door binding aan het vitamine D bindend eiwit in plasma. De belangrijkste bron van vitamine D in ons voedsel is vette vis. In sommige landen wordt vitamine D aan voedingsmiddelen toegevoegd (melk, meelspijzen, margarine, brood) en/of bestaat een cultuur waarin men zichzelf supplementeert. Vitamine D uit het voedsel wordt in de

Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Groningen¹, St. Elisabeth Hospitaal, Curaçao² en Emeritus Hoogleraar Kindergeneeskunde³

Correspondentie: Dr. F.A.J. Muskiet, Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium Academisch Ziekenhuis Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.



Figuur 1. Hormonale factoren in de serum calcium homeostase. De rol van de aangegeven factoren kan direct of indirect zijn, betreft genomische en non-genomische interactie via receptoren, activiteit van botcellen, en turnover van boteiwitten, grondsubstantie en mineraal. Het is veelal gebaseerd op onderzoek van celkweken, van farmacologische doseringen *in vivo* en van pathologische omstandigheden.

proximale dunne darm opgenomen, getransporteerd via chylomicronen, deels opgenomen in de lever en opgeslagen in vetweefsel en spieren. De dagelijkse inname in supplementerende landen (b.v. USA en de Scandinavische landen) bedraagt ongeveer 200-250 IU (1 IU = 25 ng); in nauwelijks- of niet-supplementerende Westerse landen is dit ongeveer 100 IU. In Nederland wordt vitamine D verplicht toegevoegd aan margarine/halvarine en bak- en braadproducten (3.000 IU/kg). De "USA recommended daily allowance" voor volwassenen die aan enig zonlicht blootstaan bedraagt 200 IU en voor diegenen die geen zonlicht krijgen >200 IU. De aanbeveling van de Nederlandse Voedingsraad bedraagt 0-100 IU/dag, waarbij de ondergrens van toepassing is bij voldoende blootstelling aan zonlicht. Jonge kinderen zijn zeer gevoelig voor het ontwikkelen van hypervitaminose D. Toxische niveaus worden bereikt bij 1.800 IU/dag en hoger. De minimum dagelijkse toxische dosis voor volwassenen wordt geschat op 50.000 IU.

Voor het uitvoeren van hun activiteit dienen beide vitamine D vormen omgezet te worden in $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Hiertoe worden ze allereerst in de lever (microsomen) gehydroxylerd tot het tussenproduct $25(\text{OH})\text{D}$, dat vervolgens in de nieren (cortex; mitochondrieën) wordt gehydroxylerd tot $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. In tegenstelling tot de productie van $25(\text{OH})\text{D}$ is die van $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ strikt gereguleerd. Regulatie geschiedt door tal van direct en indirect werkende stimulerende en negatief-terugkoppelende factoren die onder andere betrokken zijn in de calcium-fosfaat huishouding. PTH, oestrogenen, groeihormoon en prolactine stimuleren de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ productie, terwijl $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ de productie van PTH remt en die van calcitonine bevordert. De plasma halfwaardetijd (concentratie range) bedragen voor: vitamine D 24 uur (0-130 nmol/l), $25(\text{OH})\text{D}$ 3 weken (20-150 nmol/l) en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 4-6 uur (38-144 pmol/l). Vanwege de snelle stijging van het plasma vitamine D bij blootstelling aan zonlicht, verschillen in halfwaardetijden en strikte regulatie van $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ wordt het serum/plas-

ma $25(\text{OH})\text{D}$ als de beste parameter van de vitamine D status beschouwd. Mensen die op hoge breedtegraden wonen gaan cyclisch door perioden met lage (late winter/vroege voorjaar) en hogere (zomer) plasma $25(\text{OH})\text{D}$ spiegels. De laagste spiegels worden aangetroffen in bejaarden, en in het bijzonder degenen die in verzorgings- en verpleeghuizen wonen en daardoor weinig direct zonlicht ontvangen.

Vitamine D en calcium homeostase

Stijging van het plasma $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ veroorzaakt stijging van het serum calcium en fosfaat (4). Dit komt tot stand door bevordering van actieve resorptie van calcium in het maagdarmkanaal, actieve en passieve resorptie van fosfaat in het maagdarmkanaal, mobilisatie van calcium en fosfaat uit het skelet, en terugresorptie van calcium in de nieren (figuur 1). Het onderliggende mechanisme van de bevordering van calcium opname in het maagdarmkanaal is een lokale inductie van een calcium transport eiwit (5). De hiervoor benodigde interactie van vitamine D met het genoom verloopt via een vitamine D-receptor, die behoort tot de superfamilie van cytoplasmatische en nucleaire steroidhormoon receptoren. Vitamine D kan dan ook beter als een steroidprohormoon worden beschouwd. Naast zijn bekende rol in de opname van dietair calcium heeft vitamine D, via interactie met zijn receptor, nog tal van andere genoom afhankelijke- en niet-genoom afhankelijke- endocriene, paracriene en autocriene acties (5). Zo is het onder andere betrokken bij de insuline secretie door de pancreas en de differentiatie van promyelocyt naar monocyt, macrofaag en osteoclast. Recent is vastgesteld dat polymorfisme van het $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -receptor gen aanleiding geeft tot twee receptorvormen, die geassocieerd zijn met verschillen in de snelheid waarmee de botmassa na de menopauze daalt. Dit wekt de suggestie dat verschillen in bot calcium homeostase eveneens berusten op verschillen in de interactie tussen vitamine D en zijn receptor.

De calcium homeostase (4) is gericht op het constant houden van het serum vrij calcium; de bot calcium homeostase is dus ondergeschikt aan de regulatie van het serum calcium. Serum calcium bestaat uit vrij calcium ($\pm 47,5\%$), eiwit gebonden calcium (46,0%), calcium citraat (1,7%), CaHPO_4 (1,6%) en ongeïdentificeerde complexen (3,2%). Afhankelijk van pH en calcium bindende elementen (met name eiwit) is er dus een relatie tussen serum totaal en vrij calcium. Er zijn tal van factoren betrokken bij de regulatie van het serum calcium (figuur 1). De functie van vitamine D in de botstofwisseling wordt naar huidige inzichten het best omschreven als het behoud van de extracellulaire calcium- en fosfaatpiegels in een superverzadigde staat, die resulteert in botmineralisatie (3).

Bot en botaandoeningen

Bot (7, 8) heeft mechanische- (ondersteuning, spieraanhechting), beschermende- (vitale organen, beenmerg) en metabole- (mineraal reservoir) functies. Onderscheiden kunnen worden platte/ lange beenderen en corticaal/trabeculair bot. Botsterkte is evenredig met de wortel uit de botdichtheid. Trabeculair bot (bot balkjes) heeft, naast

een mechanische functie, een functie als calciumreservoir. Tot ongeveer het 25^{ste} levensjaar stijgt de botmassa, waarna vanaf ongeveer het 40^{ste} jaar een geleidelijke fysiologische afname optreedt (type II; "seniele" osteoporose). De piek botmassa is afhankelijk van genetische (b.v. ras) en niet-genetische (b.v. voeding, roken, bewegingsactiviteit, hypogonadisme) factoren. Versneld botverlies treedt op vanwege hormoon-uitval in de menopauze (type I; "postmenopausale" osteoporose). Bot bestaat uit cellen (osteoclasten, osteoblasten) en een matrix van collageen I en grondsubstantie (osteocalcine, proteo- en glycosaminoglycanen, etc) waarop mineralen (met name hydroxyapatiet; $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, zijn gedeponeerd. De ruimte tussen de plasmamembraan van de osteocyten en de botmatrix is gevuld met een extracellulaire vloeistof (volume 1,0-1,5 l), waarvan de samenstelling van belang is voor het proces van botmineralisatie en demineralisatie. Bot is geen "dood" materiaal, doch wordt gekarakteriseerd door "turnover". Hierbij breken osteoclasten bot af en leggen osteoblasten bot aan; een proces dat aanleiding geeft tot botmodellering en bothermodellering. Klinisch-chemische parameters voor botaanmaak zijn: bot specifieke alkalische fosfatase, osteocalcine, gamma-carboxyglutamaat en procollageen extensie peptiden (PICP en PIIICP); die voor botresorptie zijn: hydroxyproline, hydroxylysine, tartraat resistente zure fosfatase, pyridinoline "cross links" en "cross-linked" carboxyterminaal telopeptide (ICTP).

Osteoporose (9) is een metabole botaandoening die gekarakteriseerd wordt door lage botmassa, verslechterde botmicroarchitectuur (onderbroken bot balkjes), doch normale botsamenstelling. Het geeft aanleiding tot verhoogde botfragiliteit en kans op botfracturen. Osteoporose dient te worden onderscheiden van osteomalacie (lage botmassa; verlaagde mineralisatiegraad; o.a. door vitamine D deficiëntie). Rachitis is een botaandoening van het jonge kind. De oorzaak is meestal vitamine D deficiëntie. Het beeld wordt gekenmerkt door onvoldoende mineralisatie van het bot en afwijkingen op de plaats waar het bot groeit (epifysair lijnen; kraakbeen hypertrofie). Aangenomen wordt dat osteoporose ontstaat door een verstoorde balans tussen botaanmaak en afbraak. Osteoporose is een in de Westerse wereld wijd verspreide en met de vergrijzing toenemende ziekte, die voornamelijk postmenopausale vrouwen treft. Geschat wordt dat 25% van de postmenopausale vrouwen te maken zal krijgen met "compressie" fracturen van de wervelkolom en dat 17% een heupfractuur zal krijgen. In 1987 hadden 10.360 Nederlanders (78% vrouwen, 22% mannen) een heupfractuur. De door osteoporose veroorzaakte fracturen leveren een sterke bijdrage aan de morbiditeit van het bewegingsapparaat en de mortaliteit (heup) op oudere leeftijd, alsmede aan de kosten van de volksgezondheid.

Vitamine D-osteoporose connectie

Het wordt in toenemende mate duidelijk dat lage vitamine D status een rol speelt in de ontwikkeling van osteoporose. Hierbij is de gedachte dat een lage vitamine D status aanleiding geeft tot onvoldoende opname van calcium uit de voeding, secundaire hyperparathyreoïdie en een negatieve bot calciumbalans. Op grond van het pa-

thologisch-anatomisch onderscheid tussen osteoporose en osteomalacie is dit, strikt genomen, een merkwaardige relatie omdat bot demineralisatie suggereert dat we te doen hebben met osteomalacie. De sterkste argumenten voor een vitamine D-osteoporose relatie komen voort uit supplementatie studies met vitamine D en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Lips et al (10) supplementeerden ± 83 -jarige Nederlandse mannen en vrouwen gedurende 1 jaar met 400 of 800 IU vitamine D/dag. De $25(\text{OH})\text{D}$ spiegels stegen met een factor drie, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ steeg licht en PTH daalde met 15%. Dawson-Hughes et al (11) supplementeerden ± 60 -jarige gezonde Amerikaanse vrouwen gedurende 1 jaar met calcium/vitamine D (400 IU/dag). Vergeleken met een groep die alleen calcium kreeg, reduceerde vitamine D het late-winter botverlies en verbeterde de netto botdichtheid van de wervelkolom. De vitamine D gesupplementeerde groep had lagere PTH spiegels in de periode van februari tot mei en hogere $25(\text{OH})\text{D}$ spiegels. Chapuy et al (12) supplementeerden ± 84 -jarige gezonde Franse vrouwen met calcium/vitamine D (800 IU/dag) of een dubbele placebo. Na 18 maanden had de calcium/vitamine D groep een 43% lager aantal heupfracturen, een 32% lager totaal aantal non-vertebrale fracturen, 44% daling van PTH spiegels (placebo groep: 12% stijging), 162% stijging van $25(\text{OH})\text{D}$ spiegels (placebo groep: geen verandering) en 2,7% stijging van de botdichtheid van het femur (placebo groep: 4,6% daling). Tilyard et al (13) bestudeerden ± 64 -jarige Nieuw-Zeelandse vrouwen met één of meerdere vertebrale compressie fracturen. De vrouwen werden 3 jaar gesupplementeerd met $2 \times 0,25 \mu\text{g}$ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (n=314) of 1 g calcium (n=308) per dag. In het derde jaar van de studie bedroeg het aantal nieuwe vertebrale fracturen per 100 patiënten/jaar: 9,9 in de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -groep en 31,5 in de calciumgroep. Het aantal vrouwen met perifere fracturen in de studie-periode bedroeg 11 (11 fracturen) in de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -groep, en 22 (24 fracturen) in de calcium groep.

Vergelijkend onderzoek Nederland-Curaçao

We onderzochten de plasma $25(\text{OH})\text{D}$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en PTH spiegels van gezonde blanke vrouwen woonachtig in Nederland en op Curaçao (14). De leeftijden van de Nederlandse vrouwen (in jaren) was 21-59 (n=43) en 74-90 (n=10), en van de Curaçaose vrouwen 26-46 (n=29) en 63-83 (n=20). De bloedmonsters werden afgenomen in oktober, december en februari (Nederland) en januari en juli (Curaçao). Van de oudere Curaçaose vrouwen werden laterale röntgenfoto's van de wervelkolom gemaakt. Beoordeling vond plaats door twee onafhankelijke radiologen die ervaring hadden met de osteoporotische lesies zoals die karakteristiek gezien worden in oudere Nederlandse vrouwen. Een ervaren diëtiste schatte hun eiwit, calcium en fosfaat inname door middel van de 24-uurs herinneringsmethode. Vierentwintig uren urine werd verzameld van de oudere Nederlandse en Curaçaose vrouwen voor de bepaling van de 24-uurs calcium uitscheiding.

Met toenemende leeftijd daalde $25(\text{OH})\text{D}$ in beide groepen, steeg PTH in de Curaçaose groep, en daalde

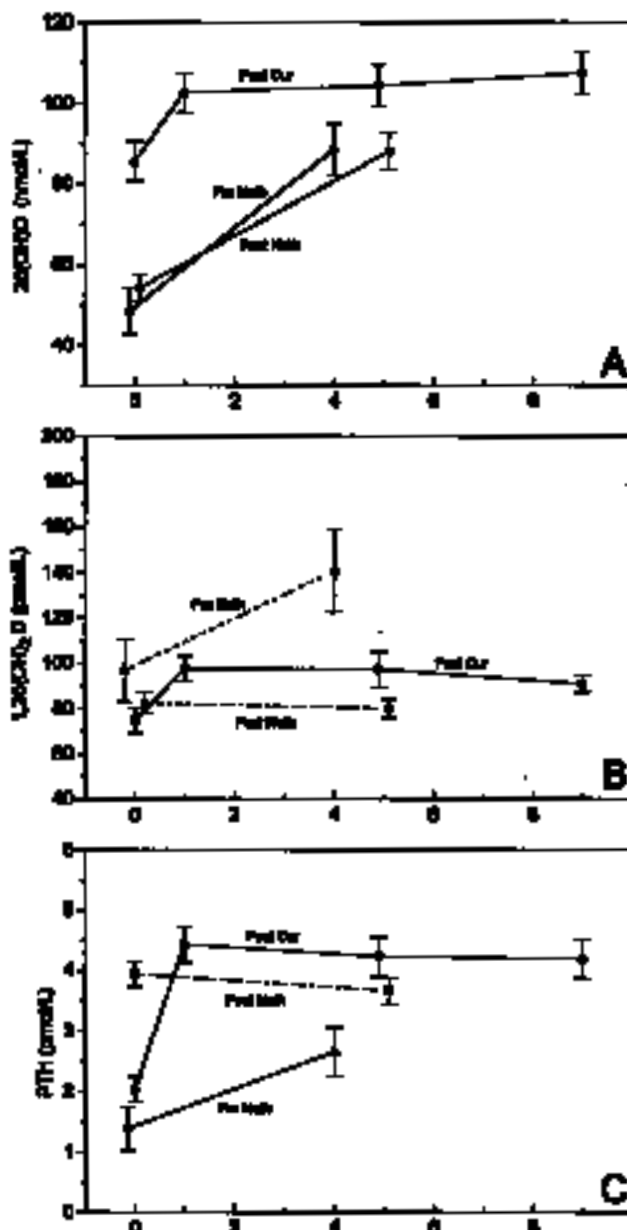
1,25(OH)₂D in de Nederlandse groep. Er was een nage-
noeg volledige scheiding tussen de 25(OH)D spiegels
van de Nederlandse en Curaçaose groepen, waarbij Cu-
raçaose vrouwen hogere niveaus te zien gaven. Mediane
25(OH)D spiegels van jongere en oudere vrouwen op
Curaçao en jongere en oudere vrouwen in Nederland
waren respectievelijk: 116, 75, 50 en 25 nmol/l. Voor
PTH was dit 2,3, 4,3, 2,3 en 3,3 pmol/l en voor
1,25(OH)₂D 124, 90, 80 en 55 pmol/l. Statistische analy-
ses toonden aan dat zowel 25(OH)D als 1,25(OH)₂D
in Curaçaose vrouwen hoger waren dan in hun corre-
sponderende Nederlandse leeftijdsgenoten. De PTH ver-
schillen waren niet significant. De röntgenfoto's van de
oudere Curaçaose vrouwen vertoonden geen vertebrale
compressie fractures, wiggen of biconcave wervelko-
lommen. Hun gemiddelde (range) dagelijkse inname
waren: eiwit 93 g (68-194; Nederland gemiddeld 80),
calcium 728 mg (407-1136; Nederland gemiddeld 1000)
en fosfor 1185 mg (644-1698; Nederland gemiddeld
1500). De mediane (range) 24-uurs urine calcium uit-
scheidings van de oudere Curaçaose en Nederlandse
vrouwen waren respectievelijk 2,8 (0,7-7,4) en 1,7 (0,5-
5,5) mmol.

De herfst/winter 25(OH)D en 1,25(OH)₂D spiegels van
Nederlandse vrouwen zijn lager dan die van hun blanke
Curaçaose leeftijdsgenoten. De daling van het 25(OH)D
met de leeftijd in beide groepen suggereert verminder-
ende blootstelling aan zonlicht en/of verminderende ca-
paciteit om vitamine D in de huid te synthetiseren. De
wervelkolommen van de 63-83 jarige op Curaçao wo-
nende blanke vrouwen vertonen geen osteoporotische
afwijkingen zoals die karakteristiek gezien worden in
hun Nederlandse leeftijdsgenoten. De prevalentie van
vertebrale compressie fractures in ±70-jarige vrouwen
in Denemarken en Michigan is respectievelijk 18,2 en
16,7%. De mediane calcium inname op Curaçao ligt on-
der het gemiddelde van de Nederlandse bevolking en
kan dus de betere conditie van hun wervelkolommen
niet verklaren. De data suggereren dat een constante
hoge vitamine D status de prevalentie van vertebrale
compressie fractures kan verlagen. Profylactische toe-
diening van vitamine D aan menopausale en postmeno-
pauzale vrouwen die op hoge breedtegraden wonen kan
het verlies van botmassa gedurende de wintermaanden
mogelijk beperken (15, 16). Supplementatie van oude-
ren gedurende het gehele jaar zou wel eens noodzakelijk
kunnen zijn, met name als ze weinig buiten komen.
Voor wat betreft de dosis zou men zich kunnen richten
op de 25(OH)D spiegels zoals die in Curaçaose leef-
tijdsgenoten worden aangetroffen.

Vitamine D supplementatie van Nederlandse en Cu- raçaose vrouwen

Aansluitend bestudeerden we het effect van vitamine D
supplementatie op de 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, PTH, cal-
cium- en fosfaatspiegels van premenopausale (30±7
jaar) en postmenopausale (61±2 jaar) blanke Nederland-
se vrouwen en postmenopausale (75±6 jaar) blanke
en negroïde Curaçaose vrouwen (17). De premenopausale
Nederlandse vrouwen kregen 4 weken (maart-april) 800
IU vitamine D/dag (n=6) of geen behandeling (n=6).
Bloedmonsters werden afgenomen vóór behandeling en

na 4 weken; serum calcium en fosfaat werden wekelijks
bepaald. De postmenopausale Nederlandse vrouwen
kregen 800 IU/dag (n=19), 400 IU/dag (n=19) of 135
mg cellulose placebo/dag (n=20), gedurende 5 weken
(april-mei). Bloedmonsters werden afgenomen vóór be-
handeling en na 5 weken. Postmenopausale Curaçaose
vrouwen werden 9 weken (oktober-december) behan-
deld met 800 IU/dag (10 blank, 10 negroïd), 2x400
IU/dag (11 blank, 10 negroïd) of 12,5 mg saccharine
placebo/dag (5 blank, 3 negroïd). Bloed- en urinemon-



Figuur 2. Verloop van plasma 25(OH)D (A), 1,25(OH)₂D (B)
en PTH (C) tijdens vitamine D₃ supplementatie van postmeno-
pauzale vrouwen op Curaçao en pre- and postmenopausale
vrouwen in Nederland. Post Cur, samengevoegde data van
postmenopausale negroïde en blanke vrouwen op Curaçao die
800 of 2x400 IU vitamine D₃/dag kregen gedurende 9 weken;
Post Neth, samengevoegde data van postmenopausale blanke
vrouwen in Nederland die 400 of 800 IU vitamine D₃/dag kre-
gen gedurende 5 weken in de late winter/vroege voorjaar;
Pre Neth, premenopausale blanke vrouwen in Nederland die
800 IU vitamine D₃/dag kregen gedurende 4 weken in de late win-
ter. Staven representeren SEM's; statistisch significante stij-
gingen zijn weergegeven met ononderbroken lijnen.

sters werden afgenomen vóór behandeling en na 1, 5 en 9 weken.

De 25(OH)D, 1,25(OH)₂D en PTH spiegels van blanke en negroïde Curaçaose vrouwen waren vóór behandeling niet verschillend. Vergeleken met postmenopausale Curaçaose vrouwen hadden postmenopausale Nederlandse vrouwen een lager 25(OH)D en een hoger PTH. Premenopausale Nederlandse vrouwen hadden een lager 25(OH)D dan postmenopausale Curaçaose vrouwen en postmenopausale Nederlandse vrouwen. PTH van premenopausale Nederlandse vrouwen was lager dan dat van postmenopausale Nederlandse vrouwen. Blanke en negroïde postmenopausale Curaçaose vrouwen vertoonden geen verschillen in responsen na vitamine D supplementatie. Behandeling met 800 IU of 2x400 IU gaf eveneens geen verschillen te zien; evenzo waren er geen verschillen in responsen na een 400 of 800 IU dosis. De niet-behandelde premenopausale Nederlandse vrouwen vertoonden een lichte 25(OH)D stijging, hetgeen waarschijnlijk veroorzaakt werd door enkele zonnige dagen. Er waren geen andere veranderingen in de groepen die placebo of geen behandeling kregen. Figuur 2 toont het verloop van de 25(OH)D, 1,25(OH)₂D en PTH spiegels in de studie periode. Hierbij zijn data van blanken en negroïden, en 800 en 2x400 IU doses samengevoegd tot een enkele 800 IU supplementatiegroep van postmenopausale Curaçaose vrouwen; en zijn 400 en 800 IU doses samengevoegd tot een enkele 400/800 IU supplementatiegroep van postmenopausale Nederlandse vrouwen. Significante veranderingen van de spiegels zijn weergegeven met een ononderbroken lijn; niet-significante met een onderbroken lijn. Na ≤5 weken supplementatie met 400/800 IU/dag bereikten de 25(OH)D spiegels van postmenopausale Nederlandse vrouwen (88±28 nmol/l) de uitgangswaarden van de postmenopausale Curaçaose vrouwen (85±27 nmol/l). Ondanks verschillen in relatieve stijging, verschilden de groepen niet in absolute stijging van de 25(OH)D spiegels gedurende 4 of 5 weken vitamine D supplementatie. De mediane 25(OH)D stijging bedroeg 24 nmol/l. Er waren geen veranderingen in serum calcium en fosfaat (alle groepen), en urine calcium/kreatinine, fosfaat/kreatinine en calcium/fosfaat (alleen postmenopausale Curaçaose vrouwen).

De belangrijkste conclusie uit deze studie is dat een dosis van 400 of 800 IU vitamine D/dag de winter/vroege voorjaars plasma 25(OH)D spiegels van pre- en postmenopausale Nederlandse vrouwen in ≤4-5 weken doet stijgen tot de uitgangswaarden van postmenopausale Curaçaose vrouwen. Deze dosering heeft geen effect op het serum calcium, fosfaat, en het urine calcium, fosfaat. Er zijn dus geen korte termijn toxische effecten te verwachten (18). De hoogste 25(OH)D spiegel was 188 nmol/l. Toxische effecten worden gezien bij spiegels boven de 375 nmol/l. De absolute stijging van het 25(OH)D was onafhankelijk van de uitgangswaarde, dagelijkse dosis (400 of 800 IU) en toedieningsfrequentie (800 of 2x400 IU). Vergelijkbare stijgingen na een 400 of 800 IU dosis doen vermoeden dat, in deze dosis range, de omzetting van vitamine D naar 25(OH)D op één of andere manier gereguleerd wordt. Geen verschillen in response na een 800 of 2x400 IU dosis maakt, in deze

dosis range, een afnemende fractionele resorptie met toenemende dosis onwaarschijnlijk. De meest waarschijnlijke verklaring is dat het vetweefsel tot op zekere hoogte een bufferende rol speelt door het wegvangen van een vitamine D surplus alvorens het wordt omgezet in 25(OH)D. Zoals met andere vetoplosbare vitamines (b.v. vitamine E) is het vetweefsel een factor in de lange termijn functionele status, mits het op gezette tijden wordt aangesproken door middel van perioden van negatieve energie balans. Vergeleken met postmenopausale Curaçaose en premenopausale Nederlandse vrouwen hadden postmenopausale Nederlandse vrouwen hogere basale PTH spiegels. Hoewel deze waarden in het "normaalwaarde gebied" (AZG: PTH < 5,5 pmol/l) liggen zou dit kunnen duiden op een lichte secundaire hyperparathyreoïdie en een licht negatieve botcalcium balans. De PTH spiegels daalden niet in de 5 weken supplementatieperiode en een langere studie dient uit te wijzen of dit op termijn plaatsvindt. Ondanks lagere basale 25(OH)D spiegels hadden de premenopausale Nederlandse vrouwen lagere basale PTH spiegels dan de postmenopausale Nederlandse vrouwen. Dit kan duiden op een beschermende rol van oestrogenen bij de ontwikkeling van secundaire hyperparathyreoïdie. Een verrassend resultaat was de stijging van het PTH in de premenopausale Nederlandse vrouwen en de stijging van zowel PTH als 1,25(OH)₂D in de postmenopausale Curaçaose vrouwen. Deze stijging van de PTH is geen standaard leerboek reactie, want volgens gangbare theorieën stimuleert PTH de produktie van 1,25(OH)₂D, terwijl 1,25(OH)₂D de produktie van PTH onderdrukt. Een vergelijkbaar effect is gevonden tijdens toediening van oestrogenen aan postmenopausale vrouwen: PTH daalde na 2 weken en steeg vervolgens na 8 weken, terwijl 1,25(OH)₂D verhoogd was vanaf 2 weken (19). De hormonale interacties die een rol spelen in de calcium-fosfaat huishouding zijn nog verre van duidelijk.

Conclusies

Bewoners van landen op hoge breedtegraden hebben hoge plasma 25(OH)D concentraties in de zomer en lagere in de late winter en het vroege voorjaar. Geringe blootstelling van de huid aan direct zonlicht, verminderende vitamine D synthese capaciteit in de huid met toenemende leeftijd, genetisch bepaalde donkere huidskleur, onvoldoende vitamine D in de voeding en slechte vetresorptie zijn factoren die de vitamine D status negatief kunnen beïnvloeden. Mogelijk heeft ons toenemend verblijf achter (UV-absorberend) glas de bijdrage van de novo vitamine D synthese in de loop van de tijd doen afnemen. Ook wordt blootstelling aan UV-B afgeraden vanwege het risico op huidkanker. Bij gebruik van zonnebrand crèmes met een factor 8 of hoger vindt geen synthese van vitamine D in de huid meer plaats. De relatief recente immigratie van personen met een donkere huidskleur roept vragen op inzake hun vitamine D status, met name in de winter. In het verleden, toen haring (1 haring bevat ±400 IU vitamine D) en bokking nog volksvoedsel waren, was de vitamine D inname via de voeding ongetwijfeld hoger. Mogelijk spelen onvoldoende vitamine D reserves in het vetweefsel en onvoldoende vetweefsel mobilisatie eveneens een rol in een lage functionele vitamine D status.

De definitie van een "adequate vitamine status" dient gebaseerd te zijn op een adequate functie van dat vitamine en niet op metingen van statusparameters in ogenschijnlijk gezonde personen. Vitamine D speelt niet alleen een rol in de calciumhuishouding. Met betrekking tot de rol van vitamine D in de bot calciumhomeostase zou vitamine D suffiëntie gedefinieerd kunnen worden als "een plasma 25(OH)D concentratie die leidt tot superverzadigde extracellulaire calcium- en fosfaatpiegels, die resulteren in bot mineralisatie". Recente resultaten uit genetisch onderzoek van de 1,25(OH)₂D receptor, epidemiologische studies en vitamine D supplementatie studies suggereren dat huidige 25(OH)D en PTH referentiewaarden, zoals verkregen van ogenschijnlijk gezonde volwassenen, niet toereikend zijn voor het vaststellen van een subklinische vitamine D deficiëntie die gepaard gaat met een lichte mate van secundaire hyperparathyreoïdie. Het wordt in toenemende mate duidelijk dat de hieruit voortkomende licht negatieve bot calcium balans een factor is in de etiologie van lage botmassa op oudere leeftijd. Een lage vitamine D status is op eenvoudige en goedkope wijze te voorkómen door supplementatie met een dosis die ver onder de geschatte toxische grens ligt.

Achtergrond van het onderzoek in het CKCL-AZG

De studies worden verricht in samenwerking met Prof. Dr. J.H.P. Jonxis (emeritus hoogleraar Kindergeneeskunde, Haren), Prof. Dr. A.E.C. Saleh (Interne Geneeskunde, St. Elisabeth Hospitaal Curaçao), Dr. J.J. van Doormaal (Interne Geneeskunde, AZG-RUG) en Dr. P. Sikkens (Huisarts, Eelde). Voor het "vergelijkend onderzoek Nederland-Curaçao" werd subsidie verkregen van de Nederlands-Antilliaanse Stichting voor Klinisch Hoger Onderwijs (NASKHO; Willemstad, Curaçao); de "vitamine D supplementatie studie" werd bekostigd door NASKHO en Nutricia b.v. (Zoetermeer).

Literatuur

1. Norman AW. Vitamine D. In: Brown ML, ed. Present knowledge in nutrition. 6th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute Nutrition Foundation, 1990:108-116.
2. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320:980-991.
3. Holick MF. Vitamine D. In: Shils ME, Olsen JA, Shike M eds. Modern nutrition in health and disease, 8th edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994: 308-325.
4. Allen LH, Wood RJ. Calcium and phosphorus. In: Shils ME, Olsen JA, Shike M eds. Modern nutrition in health and disease, 8th edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994: 144-163.
5. Henry HL, Norman AW. Vitamine D: metabolism and mechanism of action. In: Favus MJ ed. Primers on the metabolic bone disorders of mineral metabolism, 1st edition. Richmond: William Byrd Press, 1990: 47-52.
6. Morrison NA, Cheng Qi J, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-87.
7. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Favus MJ ed. Primers on the metabolic bone disorders of mineral metabolism, 1st edition. Richmond: William Byrd Press, 1990: 3-7.
8. Termine JD. Bone matrix proteins and the mineralization process. In: Favus MJ ed. Primers on the metabolic bone disorders of mineral metabolism, 1st edition. Richmond: William Byrd Press, 1990: 16-18.

9. Krall EA, Dawson-Hughes B. Osteoporosis. Modern nutrition in health and disease, 8th edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994; 1559-1568.
10. Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocr Metab* 1988; 67: 644-650.
11. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on winter-time and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991; 115: 505-512.
12. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnoud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamine D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
13. Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 357-362.
14. Dubbelman R, Jonxis JHP, Muskiet FAJ, Saleh AEC. Age-dependent vitamin D status and vertebral condition of white women living in Curaçao (The Netherlands Antilles), as compared with their counterparts in The Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 106-109.
15. Jonxis JHP, Saleh AEC, Muskiet FAJ. Profylaxe van vitamine D-gebrek bij volwassenen; op welke leeftijd beginnen en met welke dosis? *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 843-846.
16. Jonxis JHP, Saleh AEC, Muskiet FAJ. Profylaxe van vitamine D-gebrek bij volwassenen; op welke leeftijd beginnen en met welke dosis? *Letter Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1793-1794.
17. Klis FRM van der, Jonxis JHP, Doormaal JJ van, Sikkens P, Saleh AEC, Muskiet FAJ. Vitamine D supplementation of postmenopausal women in Curaçao (The Netherlands Antilles), and postmenopausal and premenopausal women in The Netherlands. Aangeboden.
18. Jonxis JHP. Profylaxe van vitamine D-gebrek bij volwassenen; op welke leeftijd beginnen en met welke dosis? *Letter Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1160.
19. Stock JL, Coderre JA, Mallette LE. Effects of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 595-600.

Summary

The vitamin D-osteoporosis connection. Muskiet FAJ, Klis FRM van der, Jonxis JHP. Ned Tijdschr Klin Chem 1995; 20: 32-37.

The balance between bone formation and bone resorption is governed by numerous, yet poorly understood, directly and indirectly acting cellular, hormonal and exogenous factors. The role of vitamin D in bone mineral metabolism is at best described as maintenance of extracellular calcium and phosphate in a supersaturated state that results in bone mineralisation. Inhabitants of countries at high latitudes show season-dependent changes in 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels. Recent results from genetic studies of the 1,25-dihydroxyvitamin D receptor, epidemiologic studies and vitamin D supplementation studies suggest that low vitamin D status is a factor in development of osteoporosis. Postmenopausal white women in Curaçao have higher vitamin D status, lower parathyroid hormone, lower calcium intake and lower prevalence of roentgenologically demonstrable vertebral compression fractures, compared with white women living in The Netherlands. Supplementation of postmenopausal women in The Netherlands with 400 or 800 IU vitamin D/day causes their 25(OH)D levels to increase to basal levels of postmenopausal women in Curaçao within 5 weeks. Constant plasma 25(OH)D concentrations on the level of summer may delay development of osteoporotic lesions in postmenopausal women.

Key-words: Vitamin D; osteoporosis; 25-hydroxyvitamin D; 1,25-dihydroxyvitamin D; parathyroid hormone; low vitamin D status; latitude; postmenopausal women; vitamin D supplementation; dose.