

Vitamine D-deficiëntie en secundaire hyperparathyreoidie bij ouderen: diagnostiek en consequenties

P. LIPS

Prevalentie van vitamine D-gebrek bij ouderen

Vitamine D-gebrek komt veel voor op oudere leeftijd en vooral bij ouderen in verzorgings- en verpleeghuizen (1). De vitamine D-status kan worden geëvalueerd door meting van de spiegel van 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), de belangrijkste circulerende metaboliet. In Amsterdam werden referentiewaarden bepaald bij donoren van de bloedtransfusiedienst die gespreid over het hele jaar werden gemeten. De 25(OH)D-spiegel was 's winters hoger dan 20 nmol/l en 's zomers hoger dan 30 nmol/l. De 25(OH)D-spiegel is immers afhankelijk van het seizoen omdat vitamine D onder invloed van ultraviolette straling in de huid wordt gevormd. Vitamine D-gebrek komt voor bij ruim 25% van zelfstandig wonende ouderen en bij 60-80% van bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen (2).

Vitamine D-gebrek is ook zeer algemeen bij patiënten met heupfracturen. Een verband tussen vitamine D-gebrek, osteomalacie en heupfracturen werd reeds meer dan 30 jaar geleden gesuggereerd door Chalmers die osteomalacie zag bij 20% van de patiënten met heupfracturen (3). Onderzoeken uit verschillende landen zijn nog steeds moeilijk vergelijkbaar omdat er grote verschillen zijn tussen verschillende laboratoria in de bepaling van 25(OH)D. Vergelijkend onderzoek waarbij 8 monsters gemeten werden in 4 verschillende laboratoria in Nederland, Frankrijk en de V.S. toonde aanzienlijke verschillen tot 30% tussen de hoogste en laagste waarde (4). Bij sommige grotere onderzoeken zoals bij de Euronut Seneca studie zijn serum 25(OH)D-spiegels bepaald in vele Europese landen waarbij gebruik gemaakt werd van één laboratorium. Bij dit onderzoek bleek dat in tegenstelling tot de verwachting vitamine D-gebrek vaker voorkomt in Zuid-Europa dan in de Noordepse landen. Er was een positieve correlatie tussen de breedtegraad en de 25(OH)D-spiegel (5). Ook in de V.S. waar de voeding meer vitamine D bevat, komt vitamine D-gebrek veel voor zoals recent bleek uit een onderzoek bij patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen. Ernstig vitamine D-gebrek was aanwezig bij bijna 20% van de patiënten (6).

Gevolgen van vitamine D-gebrek

Vitamine D-deficiëntie ontstaat bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht waarbij dan tevens de voeding onvoldoende vitamine D bevat. De voeding bevat in

het algemeen niet meer dan 100 IE vitamine D per dag hetgeen onvoldoende is zonder blootstelling aan zonlicht. Alleen vette vis bevat veel vitamine D en in Nederland is vitamine D alleen toegevoegd aan margarine. Bij een lage 25(OH)D-spiegel neemt uiteindelijk door gebrek aan substraat ook de vorming van 1,25(OH)₂D in de nier af. Dit is de belangrijkste metaboliet die de absorptie van calcium en fosfaat uit de darm stimuleert. Wanneer de calciumabsorptie afneemt is er lichte daling van de serum calciumspiegel waardoor de parathyroidhormoonspiegel (PTH) stijgt (2). De stijging van de PTH-spiegel leidt tot verbeterde omzetting van 25(OH)D in 1,25(OH)₂D omdat deze door PTH wordt gestimuleerd. Hierdoor is er bij vitamine D-deficiëntie een vrijwel normale 1,25(OH)₂D-spiegel, maar wel ten koste van een stijging van de PTH-spiegel, d.w.z. secundaire hyperparathyreoidie (1). Pas bij ernstig langdurig vitamine D-gebrek wordt een relatief lage 1,25(OH)₂D-spiegel gevonden. De verhoogde PTH-spiegel, secundaire hyperparathyreoidie, leidt tot een verhoogde turnover van bot. Bij versnelde botombouw gaat er bot verloren, vooral het corticale bot in de femurhals en de pijpbeenderen. Dit kan bijdragen tot fracturen, met name heupfracturen (7). Ook kan ten gevolge van de geringere beschikbaarheid van calcium een mineralisatiestoornis in het bot ontstaan. Dit zal bij langbestaand vitamine D-gebrek leiden tot osteomalacie. Bij onderzoek van botbiopsieën bij patiënten met vitamine D-gebrek worden in eerste instantie tekenen gezien van secundaire hyperparathyreoidie, met name verhoogde botombouw, d.w.z. verhoogde botresorptie door osteoclasten en verhoogde botvorming door osteoblasten. Bij ernstig langdurig vitamine D-gebrek kan de mineralisatiestoornis overheersen en wordt een beeld gezien van osteomalacie met een sterk toegenomen hoeveelheid osteoid en dikke osteoidzomen (7). Serum-PTH toont eveneens een seizoensvariatie, maar deze verloopt omgekeerd aan die van serum 25(OH)D. De hoogste serum PTH-spiegels worden gevonden in het voorjaar wanneer serum 25(OH)D het laagst is (8). Bij vele onderzoeken wordt in het algemeen een negatieve correlatie gevonden tussen serum 25(OH)D en serum-PTH. Hoe ernstiger het vitamine D-gebrek hoe hoger de serum PTH-spiegel en hoe sterker de botresorptie (6).

De verhoogde botturnover kan ook worden vastgesteld door meting van biochemische parameters van botresorptie zoals uitscheiding in de urine van hydroxyproline, N-terminaal telopeptide, pyridinoline en deoxypyridinoline en botvorming zoals serumspiegels van alkalische fosfatase en osteocalcine.

Effect van vitamine D-suppletie

Het effect van vitamine D-suppletie op botturnover, botdichtheid en fractures is uitvoerig onderzocht. In Amsterdam hebben wij het effect van vitamine D-suppletie op de incidentie van heupfracturen onderzocht in een dubbelblind onderzoek bij 2570 ouderen. Zij kregen vitamine D₃ 400 IE/dag of placebo gedurende 3½ jaar. De uitkomstmaten waren biochemische variabelen, botdichtheid van de heup en fracturen. Bij dit onderzoek werd er een positieve correlatie gezien tussen 25(OH)D en de botdichtheid in de femurhals. Deze correlatie was echter alleen aanwezig bij vitamine D-gebrek, d.w.z. serum 25(OH)D < 30 nmol/l. Bij een serum 25(OH)D van 20 nmol/l was er 5% minder bot en bij een serum 25(OH)D van 10 nmol/l was er 10% minder bot in de femurhals (9). Er was eveneens een negatieve correlatie tussen serum 25(OH)D en PTH met een drempelwaarde van 25 nmol/l en ook serum osteocalcine toonde een negatieve correlatie met 25(OH)D. Osteocalcine is een parameter voor de botvorming en hieruit blijkt dat beneden een serum 25(OH)D van 30 nmol/l er een hogere botturnover plaatsvindt. Bij dit onderzoek werd een toename gezien van de botdichtheid in de femurhals van 2,2% in twee jaar tijd (10). De botdichtheid in de trochanter nam niet toe. Er was echter geen verschil in de incidentie van heupfracturen tussen de vitamine D-groep en de placebogroep bij dit onderzoek (11). Het effect op de botdichtheid en botombouw was kennelijk te gering. In Lyon in Frankrijk werd onderzoek verricht bij 3270 vrouwelijke bewoners van verpleeghuizen. Behalve vitamine D-gebrek hadden deze vrouwen ook een calciumarme voeding. Bij dit onderzoek bestond de behandeling uit vitamine D₃ 800 IE/dag en calcium 1200 mg/dag of uit dubbel placebo. Na anderhalf jaar nam de incidentie van heupfracturen en andere botbreuken significant af (12). Er zijn grote verschillen tussen beide onderzoeken. In Lyon waren de deelnemers ouder en woonachtig in verpleeghuizen, de calciuminname was laag en er werd calciumsuppletie verstrekt. Dit leidde tot een veel sterkere daling van serum PTH van 50% t.o.v. 15% in Amsterdam en ook de toename van de botdichtheid in de femurhals was veel groter dan die in Amsterdam. Bij dit onderzoek was het effect groter door de combinatie van vitamine D en calcium waardoor de secundaire hyperparathyreoïdie veel meer werd onderdrukt. Uit onderzoeken waarbij de combinatie van vitamine D en calcium werd gebruikt is er in het algemeen een veel grotere daling van serum PTH en van parameters van botombouw. De combinatie van calcium en vitamine D kan leiden tot een 50% daling van de botresorptie. In een onderzoek in de USA daalde de uitscheiding van N-telopeptide met 50% (13). Dezelfde resultaten werden bereikt bij een onderzoek in Frankrijk waarbij vitamine D 800 IE/dag en calcium 1000 mg/dag werd gegeven aan ouderen en waarbij verschillende vormen van vrije en peptidegebonden cross-links werden bepaald als parameters van de botresorptie (14).

De onderdrukking van de secundaire hyperparathyreoïdie wordt natuurlijk in belangrijke mate bepaald door de ernst van vitamine D-gebrek. Bij onderzoek bij 45 bewoners van 85 jaar in een psychogeriatrisch verpleeghuis bleek de gemiddelde 25(OH)D-spiegel lager dan 20 nmol/l te zijn. Zij werden gerandomiseerd tot behandeling met ultraviolet licht, vitamine D₃ 400 IE/dag of controlegroep. Het bleek hierbij dat vitamine D en ultraviolet licht even effectief waren. De spiegel van 25(OH)D steeg in drie maanden tijd tot 60 nmol/l. De PTH-spiegel in serum daalde in het onderzoek met ruim 30% (15).

Andere oorzaken van secundaire hyperparathyreoïdie

Er zijn meer oorzaken van secundaire hyperparathyreoïdie bij ouderen. Er is een geleidelijke achteruitgang van de nierfunctie tussen 20 en 80 jaar waardoor de serum PTH-spiegel in lichte mate stijgt (16). Bij iets ernstiger nierinsufficiëntie zoals veel voorkomt bij ouderen is er een grotere stijging van PTH in serum. Daarnaast kan ook het gebruik van het diureticum furosemide leiden tot secundaire hyperparathyreoïdie omdat dit middel de calciumexcretie doet toenemen. Zoals eerder reeds geschetst is de inname van calcium met de voeding ook van belang voor de mate waarin secundaire hyperparathyreoïdie optreedt. Calciumsuppletie kan de PTH-spiegel eveneens onderdrukken (17). Bij ouderen is de combinatie van vitamine D en calcium effectiever dan vitamine D alleen wat betreft daling van serum PTH en botturnover en daling van de fractuurincidentie. Ook de oestrogenstatus is van belang voor de mate waarin secundaire hyperparathyreoïdie optreedt bij vitamine D-gebrek. In het vitamine D-onderzoek in Amsterdam bleek de mate van secundaire hyperparathyreoïdie ernstiger bij deelnemers met een hoge SHBG-spiegel, d.w.z. een lage vrije concentratie van oestrogenen (9). Daarentegen was er nauwelijks secundaire hyperparathyreoïdie aanwezig bij deelnemers met een lage SHBG-spiegel, d.w.z. een relatief hoge vrije concentratie van oestrogenen. Ook het effect van vitamine D was veel groter bij mensen met een hoge SHBG-spiegel, d.w.z. lage vrije oestrogenconcentratie en meer secundaire hyperparathyreoïdie. Bij deze groep was toename van de botdichtheid gemiddeld bijna 4% terwijl bij de andere groep de stijging in de botdichtheid ongeveer 1% was (10).

Conclusie

Concluderend komen vitamine D-gebrek en secundaire hyperparathyreoïdie veel voor bij ouderen. De secundaire hyperparathyreoïdie leidt tot verhoogde botombouw en corticaal botverlies waardoor fracturen kunnen ontstaan. Er zijn andere oorzaken van secundaire hyperparathyreoïdie met name nierfunctiestoornis, gebruik van furosemide, lage calciuminname met de voeding, en ernstig oestrogeengebrek cq hoge SHBG-spiegel. Behandeling met vitamine D en calcium kan de incidentie van fracturen bij ouderen verminderen.

Literatuur

1. Lips P, Wiersinga A, Ginkel FC van, Jongen MJM, Netelembos JC, Hackeng WHL, Delmas PD, Vijgh WJF van der. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 67: 644-650.
2. Lips P. De Toepassing van vitamine D₃ en actieve metabolieten ervan bij preventie en behandeling van osteoporose. *Capita Selecta, Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 65-68.
3. Chalmers J, Barclay A, Davison AM, Macleod DAD, Williams DA. Quantitative measurements of osteoid in health and disease. *Clin Orthop* 1969; 63: 196-209.
4. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999; 9: 394-397.
5. Wielen RPJ van der, Lowik MRH, Berg H van de, Groot LCPGM de, Haller J, Moreiras O, Staveren WA van. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
6. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
7. Lips P, Obrant KJ. The pathogenesis and treatment of hip fractures. *Osteoporos Int* 1991; 1: 218-31.
8. Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, Ginkel FC van, Netelembos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 204-206.
9. Ooms ME, Lips P, Roos JC, Vijgh WJF van der, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1177-1184.
10. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Vijgh WJF van der, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-1058.
11. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-406.
12. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
13. Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int* 1996; 6: 314-319.
14. Kamel S, Brazier M, Rogez JC, Vincent O, Maamer M, Desmet G. Different responses of free and peptide-bound cross-links to vitamin D and calcium supplementation in elderly women with vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3717-3721.
15. Chel VGM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CCE, Lips P. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1238-42.
16. Marcus R, Madvig P, Young G. Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 223-230.
17. McKane R, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1699-1703.

Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 316-321

Biochemische bot-turnover parameters en de laboratoriumdiagnostiek

E. van der VEER

De mogelijkheid om de botmineraaldichtheid (BMD) aan te vullen met een meting van het dynamische proces van de bot-turnover kan, in principe, voor de kliniek van groot belang zijn voor het therapeutisch handelen. In het verleden kon de bot-turnover alleen gemeten worden m.b.v. de calciumkinetiek en de histomorfometrische technieken waarbij tetracycline wordt gebruikt. Dit was duur, tijdrovend en de laatste methodiek daarbij zeer invasief voor de patiënt. Hoewel de biochemische botparameters al weer ruim tien jaar in de research gebruikt worden als een goede maat voor de bot-turnover, bleef het klinisch nut voor de individuele patiënt lang controversieel. Hoofd-

redenen voor dit tot nu toe beperkte gebruik in de kliniek was de grote biologische variatie, met als gevolg dat alleen bij grote verschillen tussen patiënt- en controlewaarden de metingen te gebruiken waren voor de diagnostiek, dan wel dat een zeer grote respons op behandeling nodig was voor het volgen van de effectiviteit van behandeling. Niettemin geven de laatste ontwikkelingen reden tot optimisme. Meer inzicht in het botmetabolisme en verbeterde technologie maken het mogelijk deze nieuwe methodologie ook voor de individuele patiënt te gebruiken, mits er rekening wordt gehouden met de beperkingen en wordt gewerkt onder standaardcondities.

Dit artikel begint met een korte beschrijving van het botmetabolisme en de klinisch meest relevante botparameters, alvorens in te gaan op de mogelijkheden tot klinische toepassingen.