

## Zoutbeperking leidt niet tot een jodiumtekort

I.C.A. MUNNIX<sup>1</sup>, P.F. HÖPPENER<sup>2</sup>, J.A. KRAGTEN<sup>3</sup> en M.P.G. LEERS<sup>1</sup>

Enkele jaren geleden werd in Medisch Contact de noodklok geluid dat een substantieel deel van de bevolking zou kampen met een jodiumtekort (1). Dit was naar aanleiding van het rapport *Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem* (2) dat de WHO in 2007 publiceerde. Dit rapport werd enkele jaren eerder voorafgegaan door het WHO rapport *Iodine status worldwide* (3). Uit deze rapporten van de WHO blijkt dat een substantieel deel van de bevolking van alle westerse landen, waaronder ook die van Nederland, met een jodiumdeficiëntie kampt. Verheesen en Schweitzer veronderstelden in hun artikel in Medisch Contact dat het jodiumgebrek ook in Nederland op grote schaal voorkomt en een rol speelt in de pathogenese van verschillende ziektes. Zij adviseerden om de komende jaren meer aandacht te besteden aan het voorkomen en behandelen van jodiumdeficiëntie. Nederlanders zijn voor hun jodiuminname grotendeels afhankelijk van aan tafelsout toegevoegd jodium. Tot enkele jaren geleden speelde het bakkerszout een belangrijke rol bij de jodiumintake. Sinds 1999 zijn bakkers echter niet meer verplicht om gejoedeerd zout aan brood toe te voegen. Daarbij komt dat de afname van de broodconsumptie ook kan leiden tot een verminderde jodiumintake. Bovendien wordt de afgelopen jaren een verminderde zoutconsumptie intensief gepromoot als effectieve maatregel ter bestrijding van hypertensie en hart-en vaatziekten. Het is daarom niet onwaarschijnlijk dat veel patiënten die een zoutbeperkt dieet volgen niet aan de vereiste dagelijkse intake (ADH) van 150 mg jodium toekomen. Weggemans en collega's stelden een aantal kanttekeningen bij het artikel van Verheesen en Schweitzer (4). Onder andere aan het jodiumtekort ten gevolge van de afname van de broodconsumptie. Het nieuwe Warenwetbesluit inzake het toevoegen van jodium dat sinds 2008 van kracht is, zou juist inspelen op de veranderde voedingsgewoonten. Omdat de jodiuminname in Nederland al adequaat was, werd besloten om tegelijk met de verlaging van de jodiumconcentratie in bakkerszout, het aantal bakkerijproducten waaraan bakkerszout mag worden toegevoegd uit te breiden. Ook het berekende aantal mensen met een jodiumdeficien-

tie zou een onjuiste extrapolatie zijn van bevindingen die bij schoolkinderen zijn gevonden.

Daar jodium een belangrijke rol speelt in de productie van schildklierhormonen kan de schildklier bij onvoldoende aanbod van jodiumionen niet voldoende schildklierhormonen (T4 en T3) maken. Als gevolg daarvan kan een subklinische hypothyreoïdie ontstaan (TSH: 5-10 mU/l, T4 normaal). Deze kan zich geleidelijk aan ontwikkelen tot een klassieke hypothyreoïdie waarbij het TSH > 10 mU/l is en de T4 en T3 te laag zijn.

Het laatste decennium zijn er veel publicaties verschenen over cardiovasculaire klachten die kunnen voorkomen bij subklinische hypothyreoïdie. Daarbij wordt wel ingegaan op het ziektebeeld, maar meestal niet op de etiologie (5-7). Slechts in één artikel wordt verwezen naar een mogelijke rol van falend jodiumaanbod bij het ontstaan van subklinische hypothyreoïdie (8). Ook vanuit de voedingswetenschap wordt gewezen op de noodzaak om te onderzoeken of deze relatie aanwezig is (9).

Naar aanleiding van bovenstaande uiteenzetting hebben wij de relatie onderzocht tussen het volgen van een zoutbeperkt dieet en de ontwikkeling van een jodiumtekort.

### Methode

In een pilotstudie hebben we bij 20 nieuwe, onbekende patiënten met hartfalen de jodiumstatus bepaald voor en na het volgen van een zoutbeperkt dieet (natrium < 2000 mg) gedurende 2 weken. De inclusie vond plaats door de afdeling Cardiologie van ons ziekenhuis. Het vaststellen van de jodiumstatus gebeurt aan de hand van jodiumuitscheiding in de urine. Het in de urine aanwezige organisch gebonden jodide wordt door ammoniumperoxodisulfaat digestie vrijgemaakt waarna de jodiumconcentratie bepaald kan worden volgens de Kolthoff-Sandell methode (10). Hierbij wordt een jodiumuitscheiding van minder dan 100 µg per liter gedefinieerd als jodiumdeficiënt. Elf van de 20 patiënten hadden een sterk verminderde jodiumuitscheiding (<100 µg/l; referentiewaarden: 100-199 µg/l) na het volgen van het zoutbeperkt dieet (figuur 1). Twee patiënten ontwikkelden zelfs een subklinische hypothyreoïdie. Dit geeft aan dat het gebruik van een zoutbeperkt dieet zou kunnen leiden tot onvoldoende opname van jodium en zelfs een jodiumtekort. Naar aanleiding van de resultaten van dit pilotonderzoek zijn we een trial gestart waarbij een nieuwe patiëntpopulatie werd vergeleken met een controlegroep.

Afdeling Klinische Chemie en Hematologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen<sup>1</sup>, huisarts n.p., researchmedewerker Atrium MC<sup>2</sup>, afdeling Cardiologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen<sup>3</sup>

E-mail: i.munnix@cwz.nl

Deze trial werd uitgevoerd bij 50 nieuwe, onbekende patiënten die met hartfalen werden gediagnosticeerd en die een zoutbeperkt dieet voorgeschreven kregen. De inclusie vond wederom plaats door de afdeling Cardiologie van ons ziekenhuis. Voor en na inname van het zoutbeperkt dieet (na 2 maanden) werd de jodiumstatus bepaald. Een controlegroep (n=25) werd geleverd door de huisartsen in onze regio en bestond uit leeftijdsgematchte patiënten die geen zoutbeperkt dieet volgden. Patiënten die amiodaron (anti-aritmicum) of gelijksoortige medicatie slikten, werden geëxcludeerd uit het onderzoek. Dit soort middelen bevat een hoog percentage jodium en leidt tot een jodium-exces, meetbaar in de urine. Als controle op het naleven van het zoutbeperkt dieet werd de natriumconcentratie in de urine bepaald. Correctie van de jodium- en natrium uitscheiding voor de nierfunctie werd bewerkstelligd door de uitkomsten van deze bepalingen te delen door de kreatinine concentratie in urine. Daarnaast werd basaal labonderzoek ingezet (schildklierfunctie, lipidenstatus, nierfunctie en glucose/HbA1c). Normale

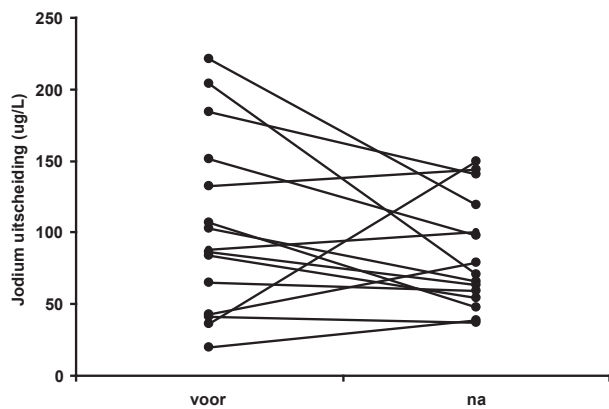
verdeling werd getest m.b.v. de Kolmogorov-Smirnov test en naar significantie werd gekeken middels de Mann Whitney U test.

### Resultaten en conclusie

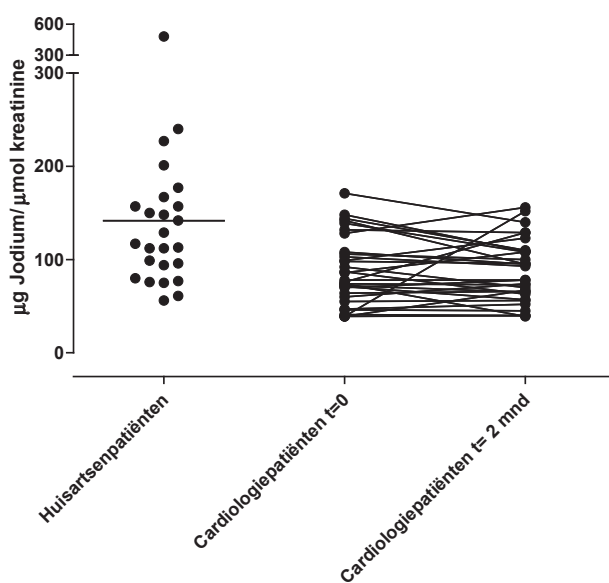
In tabel 1 is te zien dat er geen noemenswaardige verschillen bestaan tussen de cardiologiepatiënten en de huisartsenpatiënten wat betreft basaal labonderzoek m.u.v. de nierfunctie. FT4, T3 en HDL zijn weliswaar significant verschillend, maar deze verschillen zijn zeer minimaal en kunnen verklaard worden door de slechtere voedingsstatus van de cardiologie patiënten versus de huisarts patiënten.

Zowel de jodium- als de natriumuitscheiding in urine tussen beide groepen zijn significant verschillend ( $p=0,0003$  en  $p<0,0001$  respectievelijk).

Echter, na correctie van de jodiumuitscheiding voor de nierfunctie, bleek er geen significant verschil meer te zijn in jodiumuitscheiding tussen de patiëntengroep en de controlegroep ( $p=0,38$ ; figuur 2). De natriumconcentratie in de urine bleef significant verschillend



**Figuur 1.** Jodium uitscheiding in urine van cardiologiepatiënten voor en na het volgen van een zoutbeperkt dieet gedurende 2 weken.



**Figuur 2.** Jodium uitscheiding in urine (gerelateerd aan de nierfunctie) van huisartsenpatiënten en cardiologiepatiënten voor en na het volgen van een zoutbeperkt dieet gedurende 2 maanden.

**Tabel 1.** Patiënt karakteristieken en laboratorium uitslagen (gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie) van de cardiologiepatiënten versus de huisartsenpatiënten voor aanvang van de studie.

	Cardiologiepatiënten	Huisartsenpatiënten	Referentiewaarden
Man / vrouw (n)	29 / 21	12 / 13	
Leeftijd (jaren)	71 $\pm$ 10,0	68 $\pm$ 8,3	
TSH (mU/l)	2,5 $\pm$ 1,5	3,0 $\pm$ 4,1	0,35-5,50
FT4 pmol/l)	16,8 $\pm$ 2,6	15,5 $\pm$ 1,9*	10,0-18,5
T3 (nmol/l)	1,5 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,4*	0,9-2,8
Thyreoglobuline ( $\mu$ g/l)	32,8 $\pm$ 84,2	28,0 $\pm$ 61,0	1,6-60,0
Glucose (mmol/l)	6,2 $\pm$ 2,3	5,7 $\pm$ 1,7	4,0-5,6
HbA1c (mmol/mol)	45,7 $\pm$ 11,5	46,2 $\pm$ 13,7	20-42
Kreatinine ( $\mu$ mol/l)	122,4 $\pm$ 50,6	79,9 $\pm$ 19,2*	55-110
MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	54,7 $\pm$ 20,3	71,1 $\pm$ 12,9*	> 90
Triglyceriden (mmol/l)	1,6 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 0,5	0,80-2,00
Cholesterol (mmol/l)	4,4 $\pm$ 0,9	4,5 $\pm$ 0,9	4,3-6,6
HDL (mmol/l)	1,2 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,5*	0,70-1,50
LDL (mmol/l)	2,4 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 0,8	1,9-5,5
Jodium in urine ( $\mu$ g/l)	97,7 $\pm$ 69,4	141,4 $\pm$ 84,5*	> 100
Natrium in urine (mmol/24 uur)	79,0 $\pm$ 23,1	116,0 $\pm$ 33,5*	130-200
Kalium in urine (mmol/24 uur)	29,2 $\pm$ 8,1	44,3 $\pm$ 21,4*	25-125

\*  $p<0,05$  vergeleken met de cardiologie patiënten

tussen beide groepen na correctie voor de nierfunctie ( $p=0,03$ ). Bovendien vertoonde de patiëntengroep een significante daling ( $p=0,02$ ) in de gecorrigeerde natriumscheiding voor en na het volgen van het zoutbeperkt dieet gedurende 2 maanden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de patiënten zich netjes aan het zoutbeperkt dieet hebben gehouden.

Deze studie laat zien dat het volgen van een zoutbeperkt dieet gedurende 2 maanden, en een daarmee gepaard gaande verlaagde jodium inname, geen invloed heeft op de jodiumstatus.

#### Dankwoord

Dit onderzoek werd mogelijk gemaakt door de bereidwillige deelname van 3 huisartsenpraktijken uit de regio (Gezondheidscentrum Ubachsberg, Huisartsenpraktijk Voerendaal en Huisartsenpraktijk Hulsberg). Ook de onderzoeksverpleegkundigen Vera Post en Theo Thuis van de afdeling Cardiologie leverden een bijdrage aan het onderzoek.

#### Literatuur

1. Verheesen RH, Schweitzer CM. Het jodiumtekort is terug. *Medisch Contact*. 2008; 63: 1770-1773.
2. Andersson M, Benoist B de, Damton-Hill I, Delange F. Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem. Geneva, WHO, 2007.

3. Benoist B de, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine status worldwide: WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva, WHO, 2004.
4. Weggemans RM, Schaafsma G, Kromhout D. Genoeg jodium; inname in Nederland is adequaat. *Medisch Contact*. 2008; 63: 1958-1959.
5. Fatourehchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84: 65-71.
6. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2467-2472.
7. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 270-278.
8. Fruhwald FM, Ramschak-Schwarzer S, Pichler B, Watzinger N, Schumacher M, Zweiker R, Klein W, et al. Subclinical thyroid disorders in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiol*. 1997; 88: 156-159.
9. Hopton Cann SA. Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr*. 2006; 25: 1-11.
10. Toshinori O, Mitsuo Y. Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem*. 2000; 46: 529-536.

*Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2013; 38: 136-138

## C3-epimer cross-reactivity of automated 25-hydroxyvitamin D immunoassays

J.M.W. van den OUWELAND<sup>1\*</sup>, A.M. BEIJERS<sup>1</sup>, H. van DAAL<sup>1</sup>, M.G.L.M. ELISEN<sup>2</sup>, G. STEEN<sup>3</sup>  
and J.P.M. WIELDERS<sup>4</sup>

Presence of the 3-epi-25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>; C<sub>3</sub>-epimer) metabolite affects quantification of 25(OH)D<sub>3</sub> in most routine liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods (1). The 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> metabolite is of unknown origin and its biological role, distribution and its clinical significance are hardly known (2). Historically, most clinical data on vitamin D research are based on 25(OH)D measurement using the DiaSorin RIA, an assay reported not to be affected by 3-epi-25(OH)D (1). For currently available automated immunoassays, the amount of cross-reactivity for 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> and its effects on 25(OH)D total measurement is yet unknown. Here, we examined

3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> immunoassay cross-reactivity not only from exogenous addition of 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>, but also by using human newborn samples with significant concentrations of endogenous C<sub>3</sub>-epimer.

#### Methods

We obtained neonatal heparin plasma and adult sera from leftover material. All samples were treated anonymously. A LC-MS/MS method separating 25(OH)D<sub>3</sub> from 3-epi-25(OH)D<sub>3</sub> was used as a reference method (3). Immunoassays measurements were performed according to manufacturer's instructions and included DiaSorin LIAISON Vitamin D TOTAL assay (DiaSorin, Stillwater, MN, USA), IDS iSYS (IDS, Boldon, UK), Abbott ARCHITECT 25-OH Vitamin D (Abbott, Abbott Park, Deerfield, IL, USA), Siemens ADVIA Centaur Vitamin D total (lot. No 009, before re-standardisation) (Siemens, Deer Park, Deerfield, IL, USA), and Roche Elecsys Vitamin D Total (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Use of serum and lithium heparin plasma produce similar results in all immuno- and CPB assays (info manu-

*Department of Clinical Chemistry, Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen<sup>1</sup>; Department of Clinical Chemistry, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam<sup>2</sup>; Department of Clinical Chemistry, Bronovo Hospital, Den Haag<sup>3</sup>; Department of Clinical Chemistry, Meander Medical Center, Amersfoort<sup>4</sup>, The Netherlands*

E-mail: j.v.d.ouweland@cwz.nl