

## Beschouwing

### Vitamine D: waar liggen de grenzen van deficiëntie, adequate status en toxiciteit?

F.A.J. MUSKIET en E. van der VEER

Het actieve vitamine-D-metaboliet 1,25(OH)<sub>2</sub>D is niet alleen werkzaam als endocrien hormoon in de calcium-fosfaathomeostase en is niet alleen betrokken bij rachitis, osteomalacie, spierzwakte en osteoporose. Op paracriene en autocriene wijze voert het eveneens invloed uit op een dertigtal organen en systemen waarin de vitamine-D-receptor een rol speelt. Ziektes waarbij een lage vitamine-D-status betrokken is, zijn derhalve divers (i.e. metabole botziekten, cardiovasculaire ziekten, auto-immuunziekten, infectieziekten en kanker). De huidige grenzen van een 'adequate vitamine-D-status' worden in toenemende mate bekritiseerd. Een adequate vitamine-D-status, zoals gebaseerd op positief uitgevallen osteoporosepreventiestudies, optimale calcium opname in de darm en maximale onderdrukking van secundaire hyperparathyreoïdie, bedraagt ongeveer 80 nmol 25(OH)D per liter plasma. De hiervoor benodigde vitamine-D-innemering is uiteraard afhankelijk van de 25(OH)D-uitgangswaarde, maar kan in Westerse landen door velen niet worden gehaald zonder de huidige 50 µg/dag 'no observed adverse effect level' te benaderen dan wel te overschrijden. In de winter (november-maart) is het in Nederland onmogelijk om de 80-nmol/l-status te halen door blootstelling aan zonlicht en eveneens nagenoeg niet via de gebruikelijke voeding. Tegenstanders van bijstelling tot de adequate vitamine-D-status van 80 nmol/l hebben een overdreven angst voor vitamine-D-toxiciteit, die echter pas optreedt vanaf doseringen (≥ 250 µg/dag) en 25(OH)D-spiegels (≥ 220 nmol/l) die door niemand worden aanbevolen. Het is naïef te denken dat osteoporose kan worden voorkómen door vitamine-D-suppletie alleen. Naast het verhogen van de vitamine-D-status vereist dit eveneens een aanpassing van de macronutriëntsamenstelling van onze voeding, beperking van de natriuminnemering, verhoging van de inneming van kalium, groente en fruit, en een toename van onze fysieke activiteit.

De toegenomen aandacht voor vitamine D in de huidige literatuur komt tot uitdrukking in titels zoals

"Don't ignore vitamin D" (1) en "Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence" (2). Het gaat in de huidige 'vitamine-D-discussie' niet alleen over de invloed van vitamine D op de calcium-fosfaathomeostase en het botmetabolisme, osteoporose in het bijzonder, de lage vitamine-D-status in de zwangerschap (3) en de weer toenemende kans van ons nageslacht op rachitis (4). Recent onderzoek gaat ook over het belang van vitamine D bij ziektes van het bewegingsapparaat, auto-immuunziekten, hart- en vaatziekten, groei en regulatie, neurologische functies en infectieziekten. Zitterman (2) wijst op de aanwezigheid van de vitamine-D-receptor (VDR) in meer dan 30 verschillende weefsels. Holick (5) publiceerde een aansprekend plaatje waaruit mag blijken dat het actieve vitamine-D-metaboliet 1,25(OH)<sub>2</sub>D een interactie aangaat met vele organen en systemen en dat vitamine D derhalve betrokken is bij vele ziektes (figuur 1). Hierbij onttrekt het grootste deel van deze interactie zich aan onze waarneming, omdat deze niet op endocriene, maar op paracriene en autocriene wijze plaatsvindt. Tenslotte kan gewezen worden op een recent stuk in de Lancet, waarbij Grimes (6) de hypothese poneert dat statines analoga zijn van vitamine D. Kortom, het vitamine-D-veld is nog steeds volop in beweging.

Intussen is de discussie tussen de voor- en tegenstanders van een hogere vitamine-D-status<sup>1</sup> ongekend fel, waarbij o.a. gewezen wordt op de tragisch verlopen overdoseringen in kinderen en de diverse casus van toxiciteit in volwassenen. Voorstanders moeten zich weren tegen de intussen vele negatief uitgevallen 'randomized controlled trials' (RCTs, het hoogste niveau van bewijs in de geneeskunde) waarin de rol van vitamine D werd onderzocht ten behoeve van secundaire osteoporosepreventie, en die verschenen in gerenommeerde bladen zoals de Lancet (7), het British Medical Journal (BMJ) (8) en het New England Journal of Medicine (9). Ook dienen ze een antwoord te hebben op het vermeende ontstaan van (perifere) arteriële ziekte (10, 11) en op het ontstaan van nierstenen in een recente vitamine-D-interventiestudie (9).

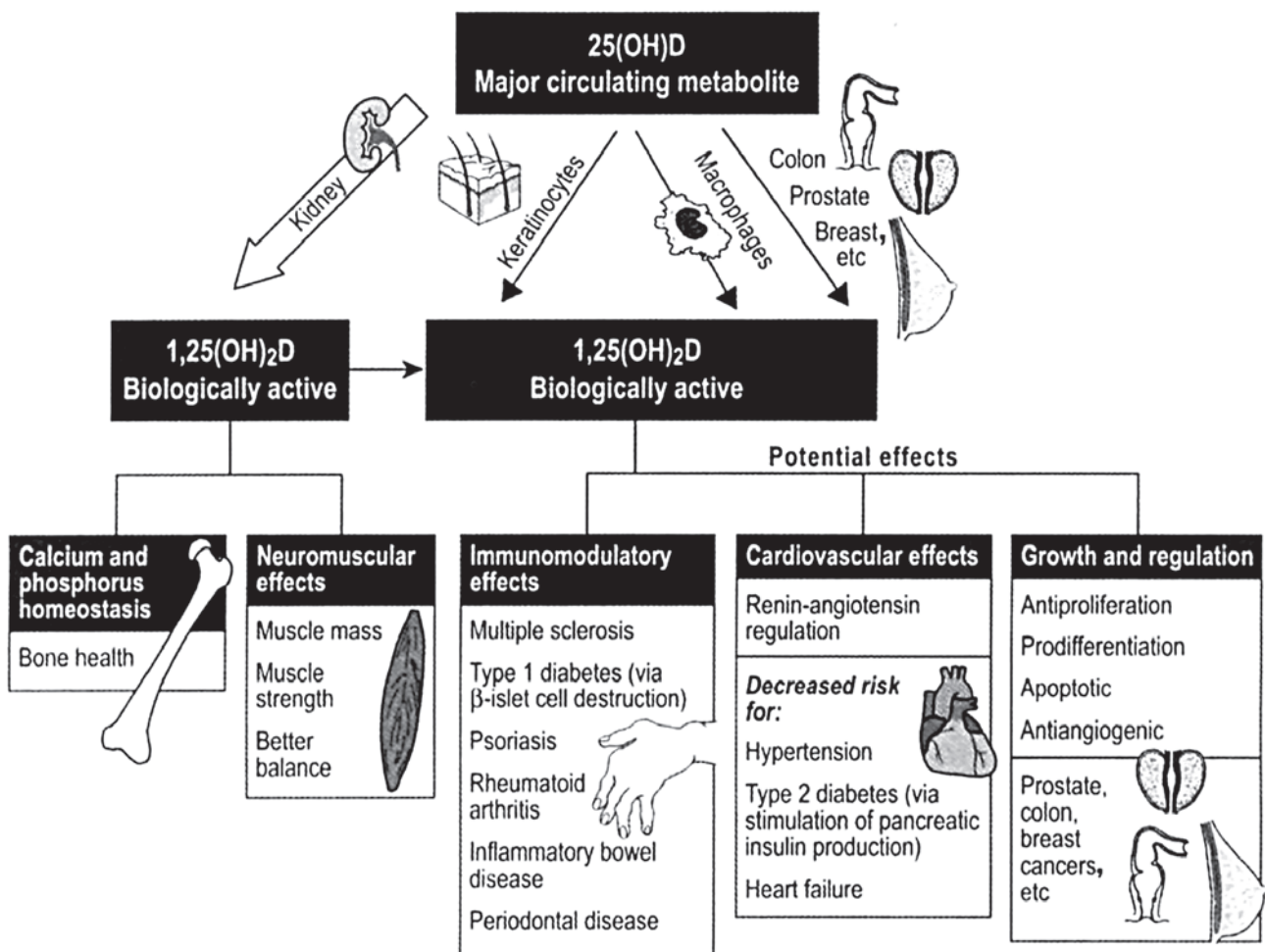
*Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum, Groningen*

Correspondentie: prof. dr. F.A.J. Muskiet, Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, Kamer Y1.147, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen  
E-mail: f.a.j.muskiet@lc.umcg.nl

<sup>1</sup> Voedingsstatus kan worden opgevat als de 'gezondheidstoestand die verband houdt met de nutriënten in de voeding'. De 'status' wordt meestal ontleend aan het gehalte van het betreffende nutriënt (of een precursor/metaboliet) in een relevant lichaamscompartiment. Zo is het serum 25(OH)D de alom geaccepteerde parameter voor de 'vitamine-D-status'.

Uiteraard is niemand uit op het propageren van onwerkzame interventies of het veroorzaken van toxiciteit. Enige nuancering in de beoordeling van bovengenoemde trials lijkt daarom op zijn plaats. Ook dringt de vraag zich op vanaf welke dosis vitamine-D-toxiciteit nu eigenlijk begint. Want in alle opwinding lijkt de uitspraak "the dose makes the poison" van de 16<sup>e</sup>-eeuwse chemicus Paracelsus enigszins vergeten: iedere stof is dodelijk in hoge dosering. Een aardige vergelijking in deze kwam onlangs van Cannell (12), die stelt dat 8 glazen water per dag prima is voor volwassenen, maar dat 10 keer deze hoeveelheid water-intoxicatie veroorzaakt. Mensen hebben volgens hem 4.000 IU (i.e. 100 µg) vitamine D per dag nodig vanuit hun voeding en/of via zonlicht. Tien keer die hoeveelheid als een enkele dosis is echter volkomen veilig, waaruit mag blijken dat een enkele dosering vitamine D een veiliger therapeutische index heeft dan water. De noodzaak van 100 µg/dag wordt overigens niet door onze Voedingsraad onderschreven. In tabel 1 zijn de huidige aanbevelingen voor Nederland weergegeven (13). In de huidige visie wordt een inname van 2,5-15 µg vitamine D per dag adequaat geacht.

Eveneens is er discussie over de manier waarop een hogere vitamine-D-status dient te worden verkregen. De meest effectieve manier om de vitamine-D-status te verhogen is de directe blootstelling van onze onbedekte huid aan zonlicht, waarbij ultraviolet-B de werkzame golflengte is (14). Reeds in enkele minuten wordt 1.000 IU (25 µg) vitamine D<sub>3</sub> gemaakt in een persoon met een type-1 huid (i.e. blank), die woonachtig is op de breedtegraad van Nederland (52° NB), en die in de periode mei-september onder standaard atmosferische omstandigheden, en in horizontale positie, 25% van zijn onbedekte lichaamsoppervlak blootstelt aan de zon tot een dosering van 0,25 persoonlijke 'minimal erythema'. Daarentegen is het in de periode van november tot en met maart op dezelfde breedtegraad onder geen enkele omstandigheid mogelijk om via het zonlicht een adequate vitamine-D-status te behouden (14). Ook zijn de bronnen van vitamine D in onze voeding beperkt en bevat slechts de voeding uit het water vitamine-D-gehalten die enigszins in de buurt komen van de benodigde inname om een redelijke vitamine-D-status te bereiken dan wel te behouden. Vis bevat bijvoorbeeld 7-25 µg/100 g (haring 15 µg/100 g), eieren 3 µg/100 g en de margarine wordt



**Figuur 1.** Endocriene, autocriene en paracriene functies van 1,25(OH)<sub>2</sub>D. De nieren maken 1,25(OH)<sub>2</sub>D uit 25(OH)D en zijn daarmee een 'vitamine-D-endocrien orgaan'. Op deze wijze worden andere organen beïnvloed die een vitamine-D-receptor bevatten, maar niet noodzakelijkerwijs betrokken hoeven te zijn bij de calcium-fosfaathomeostase. De meeste cellen produceren 1,25(OH)<sub>2</sub>D, dat een lokale functie heeft in o.a. de spieren, het immuunsysteem, het cardiovasculair systeem en in groei en differentiatie. Hieruit kan de diversiteit van ziektes worden begrepen waarin vitamine D een vermeende rol speelt. Overgenomen met toestemming van de Mayo Clinic Proceedings.

slechts verrijkt tot 7,5 µg/100 g. Het vrijgeven van de toevoeging van vitamine D aan onze voeding wordt echter gezien als een potentieel gevaar voor overdosering. Vanwege het geschetste dilemma botsen de vitamine-D-voorstanders met de tegenstanders van overdadig ‘zonnebaden’. Eerstgenoemden betitelen de adviezen van de tegenstanders als ‘sunlight robbery’ (15) en stellen hen verantwoordelijk voor de huidige epidemie van vitamine-D-tekorten, terwijl laatstgenoemden wijzen op de bevordering van huidveroudering en huidkanker (ook melanoom?).

In deze bijdrage kan de huidige problematiek slechts worden aangestipt. De aandacht zal vooral uitgaan naar de vraag hoe een adequate vitamine-D-status zou moeten/kunnen worden gedefinieerd, wat de huidige adequate status is, en vanaf welke spiegels vitamine D toxisch begint te worden. Ons inziens spelen klinisch chemici hierin een belangrijke rol, omdat de 25(OH)D-bepaling in klinisch-chemische laboratoria plaatsvindt en het leveren van een uitslag onlosmakelijk verbonden is met een interpretatie.

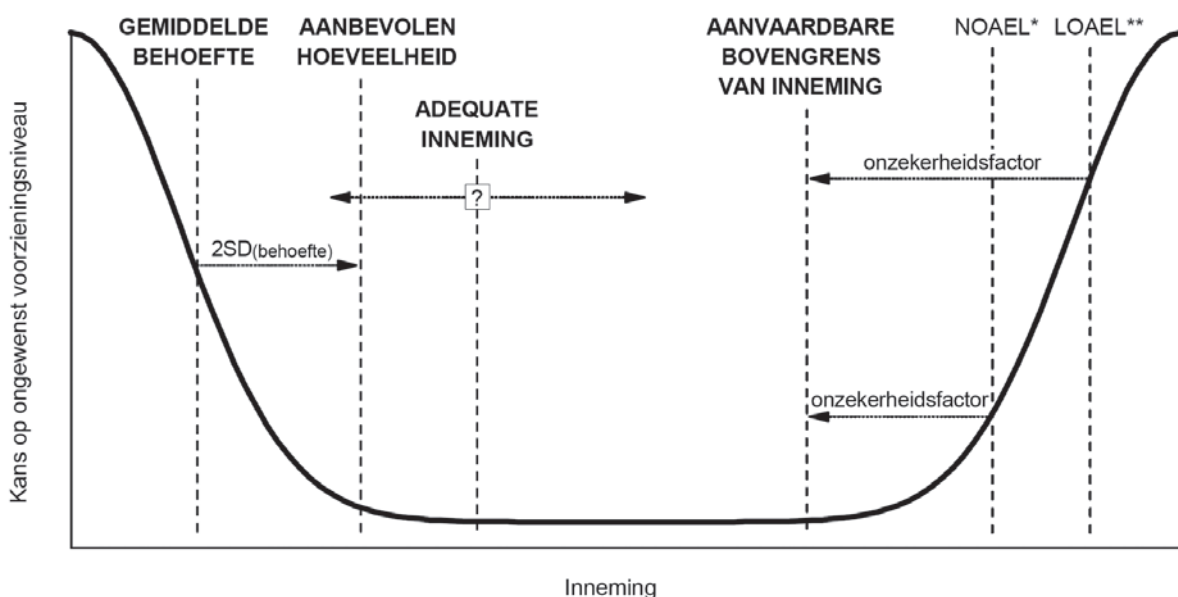
### Voedingsnormen

‘Voedingsnormen’ (13; figuur 2) is een verzamelnaam voor de volgende referentiewaarden voor energie en voedingsstoffen: de gemiddelde behoefte, de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH, Engels: RDA), de adequate inneming en de bovengrens van inneming. Per definitie voorziet de ADH in de behoefte van 97,5% van de individuen in een bevolking. Eventuele polymorfismen die een hogere behoefte dan het wild-type vertonen zijn hierin dus uitdrukkelijk opgenomen. Strikt genomen heeft het medische beroep niet veel te maken met de ADH, want deze is slechts gedefinieerd voor gezonde personen. Als er geen ADH gesteld kan worden schat men een ‘adequate inneming’ (AI), hetgeen het laagste niveau van inneming is dat toereikend lijkt voor vrijwel de gehele populatie en derhalve veelal hoger is dan de ADH. Voor vitamine D is een AI, en dus niet een ADH, van toepassing (tabel 1). Inzake de bovengrens worden 3 niveaus onderscheiden. De ‘aanvaardbare bovengrens van inneming’ is gebaseerd op het hoogste niveau van

**Tabel 1.** Voedingsnormen voor vitamine D in µg per dag.

Categorie	Afleidingsmethode	Adequate inneming		Aanvaardbare bovengrens
		geen blootstelling zonlicht	gebruikelijke blootstelling zonlicht <sup>a</sup>	
0 tot en met 11 maanden	serumcalcidiolspiegel	10	5	25
1 tot en met 3 jaar	serumcalcidiolspiegel	10	5	50
4 tot en met 50 jaar	serumcalcidiolspiegel	5	2,5	50
51 tot en met 60 jaar	serumcalcidiolspiegel, botmassa	10	5	50
61 tot en met 70 jaar	serumcalcidiolspiegel, botmassa	10	7,5	50
71 jaar en ouder	serumcalcidiolspiegel, botmassa, fracturen	15	12,5	50
zwangerschap en lactatie	serumcalcidiolspiegel	10	7,5	50

<sup>a</sup> Dagelijks gedurende 15 minuten in de buitenlucht vertoeven met tenminste de handen en het gezicht onbedekt bij personen met een lichte huidkleur. Personen met een donkere huidkleur zijn ondergebracht onder diegenen die geen blootstelling hebben aan zonlicht. Overgenomen uit referentie 13.



**Figuur 2.** Verband tussen de individuele inneming en de kans dat deze op een (on)gewenst niveau ligt.

\* De NOAEL ('no observed adverse effect level') is het hoogste niveau van inneming waarbij géén effecten van overdosering zijn waargenomen.

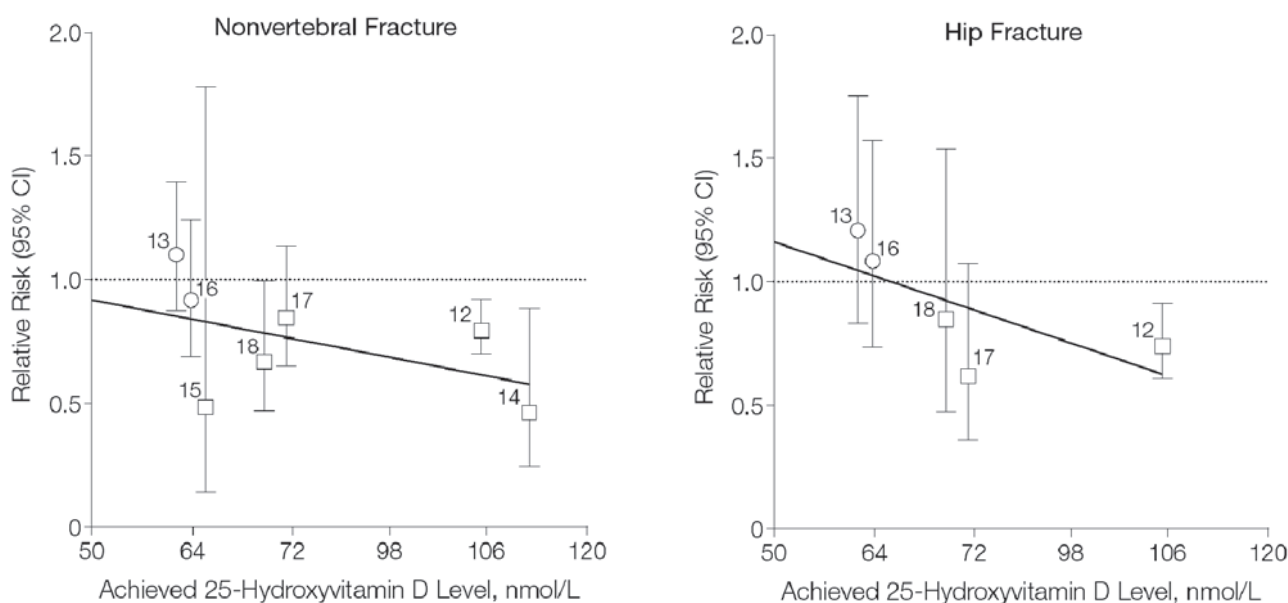
\*\* De LOAEL ('lowest adverse effect level') is het laagste niveau van inneming waarbij effecten van overdosering zijn waargenomen.

inneming waarvoor bij de mens geen ongewenste effecten zijn geconstateerd ('no observed adverse effect level', afgekort NOAEL), of op het laagste niveau van inneming waarbij bij de mens ongewenste effecten zijn geconstateerd ('lowest observed adverse effect level', LOAEL). In het ideale geval is (analoog aan de ADH) de aanvaardbare bovengrens van inneming gebaseerd op de statistische verdeling van individuele NOAELs of LOAELs. Dergelijke gedetailleerde gegevens zijn voor de mens echter nagenoeg niet voorhanden. De beschikbare gegevens worden meestal ontleend aan observationeel onderzoek bij groepen of bij individuen die per ongeluk zijn blootgesteld aan toxische doseringen. Uit de NOAELs en de LOAELs wordt een 'aanvaardbare bovengrens van inneming' berekend, waarbij 'onzekerheidsfactoren' worden gehanteerd. Deze zijn groter indien sprake is van ongewenste effecten die optreden bij een acute belasting of indien sprake is van stoffen die het lichaam relatief moeilijk verlaten (zoals het vetoplosbare vitamine D). Hoe liggen deze getallen bij vitamine D? Ten eerste dient hierbij opgemerkt dat elke stof meerdere gunstige en ongunstige werkzaamheden kan hebben en we dus moeten praten over een ADH of AI zoals bijvoorbeeld gebaseerd op het voorkómen van osteoporose, en een niveau van aanvaardbare bovengrens van inneming zoals bijvoorbeeld gebaseerd op het optreden van hypercalciëmie. Indien nieuwe gunstige of ongunstige effecten worden gevonden kan dit dus aanleiding zijn tot het bijstellen van de voedingsnormen. Ten tweede is het de vraag op welk soort onderzoek de voedingsnormen dienen te zijn gebaseerd. Daarbij wordt, naar analogie van geneesmiddelen, nogal eens de gedachte geopperd dat dit per se RCTs moeten zijn, omdat die onderdeel zijn van 'evidence based medicine' (EBM). Laatstgenoemde is echter een wijdverbreide misconceptie, want de bedenker van EBM heeft dit gedefinieerd als: het best beschikbare bewijs (dus niet noodzakelijkerwijs een RCT),

de voorkeuren en wensen van de patiënt, en de klinische ervaringen en expertise van de therapeut (16). Ten derde is het eindpunt van de interventie een onderwerp van discussie. De neiging bestaat om niet slechts harde eindpunten in de afweging te betrekken omdat de effecten van vele voedingsstoffen zich afspelen op lange termijn en derhalve moeilijk zijn te onderzoeken. Bovendien neigt men er in toenemende mate naar om de voorkeur te geven aan de bestrijding van subklinische deficiënties (met meestal lange-termijngevolgen), als tegenhanger van klinisch waarneembare deficiënties (denk hierbij aan het verlies van tanden vanwege scheurbuik en de huidlaesies bij niacinetekort of essentiële-vetzuurdeficiëntie). Subklinische deficiënties kunnen worden ontleend aan (patho)biochemische interrelaties. Voorbeelden hiervan zijn de stijging van het homocysteïne (een risicofactor voor (cardio)vasculaire ziekten en trombose) met het dalen van de B-vitaminestatus (folaat, B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>) en het ontstaan van secundaire hyperparathyroïdie bij vitamine-D-gebrek (zie beneden). Hierbij wordt gezocht naar de status van de B-vitaminen, of van vitamine D, die hoort bij de laagste homocysteïne-spiegels of de laagste parathyroïdhormoon(PTH)-concentratie. Homocysteïne en PTH fungeren hierbij als zogenaamde 'functionele markers' van de status van respectievelijk de B-vitaminen en vitamine D.

#### Adequate vitamine-D-status

Tenminste 3 argumenten spelen momenteel een rol bij de stelling dat de huidige AI van vitamine D moet worden opgetrokken (17, 18). Het eerste argument betreft de omgekeerde relatie (figuur 3) tussen de 25(OH)D-spiegels (de beste en alom geaccepteerde maat voor de vitamine-D-status) en het relatieve risico van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen, zoals beschreven door Bischoff-Ferrari (19). De conclusie was dat het fractuurrisico bleef dalen tot tenminste een plasma-25(OH)D van 100 nmol/l en dat



**Figuur 3.** Risico op heupfracturen en niet-vertebrale fracturen als functie van de behaalde plasma-25(OH)D-spiegels in trials met 400 en 800 IU vitamine D/dag. Overgenomen met toestemming van de American Medical Association. Vitamine-D-dosis: ○ 400 IU/d; □ 700-800 IU/d.

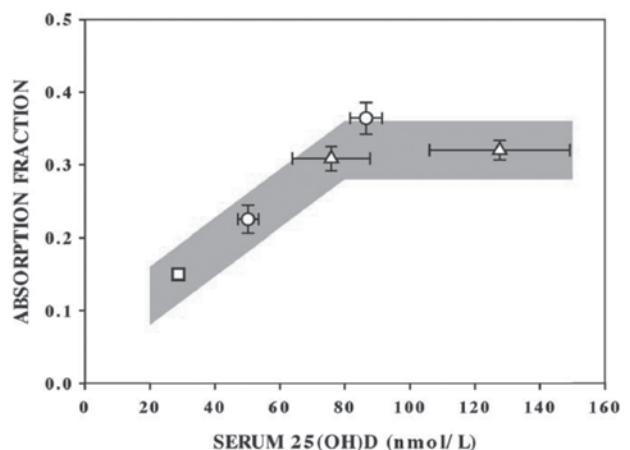
een dosis van tenminste 700-800 IU (40 IU = 1 µg) nodig is om het fractuurrisico te doen dalen. De twee negatieve studies met 800 IU gerapporteerd in het BMJ (8) en de Lancet (7) gaven òf geen informatie over de behaalde 25(OH)D-niveaus (BMJ), òf rapporteerde spiegels die niet hoger lagen dan 62 nmol/l 25(OH)D (Lancet), i.e. ruim onder het niveau van 75 nmol/l vanaf waar het relatieve risico statistisch significant onder de 1 kwam te liggen (zie figuur 3).

Een tweede argument komt uit de relatie tussen het serum-25(OH)D en de fractionele calciumabsorptie in de darm (20; figuur 4). Dit verband bereikt een plateau vanaf ongeveer 80 nmol/l 25(OH)D, waarbij ongeveer 30% van het voedingscalcium wordt opgenomen. Tevens geeft deze relatie te denken over het nut van een calciumsupplement bij gelijkblijvende (lage) vitamine-D-status. Calciumsuppletie is toch al een controversiële zaak (21) in Nederland, dat behoort tot de landen met de hoogste calciuminneming, maar dat eveneens kan worden beschouwd als één van de toplanden voor wat betreft de osteoporose-incidentie en -prevalentie.

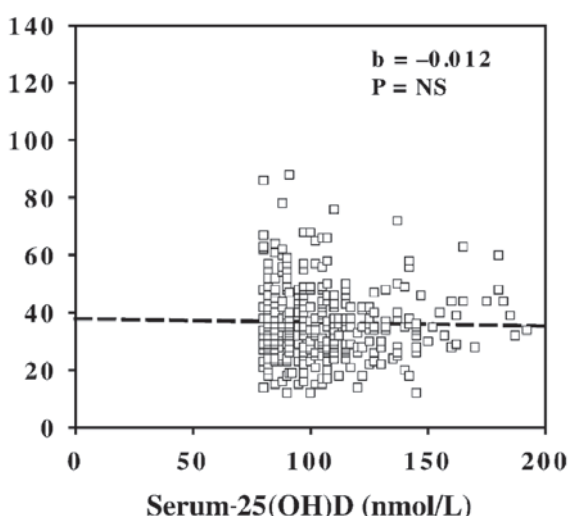
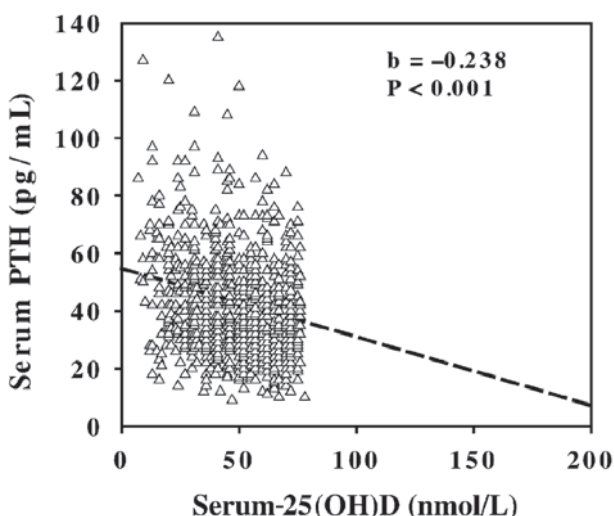
Het derde argument komt uit de reeds genoemde omgekeerde relatie tussen de 25(OH)D-spiegels en de PTH. Diverse auteurs hebben deze relatie onderzocht, waaronder Heaney (20; figuur 5). Het niveau vanaf welk de PTH statistisch niet verder bleek te dalen bedraagt ongeveer 80 nmol/l. Tenslotte kan worden opgemerkt dat vitamine D eveneens een rol speelt bij de insulinesecretie en de spiersterkte (neuromusculaire functie), die op zijn beurt weer sterk gerelateerd is aan de neiging om te vallen. Het blijkt dat in niet-diabetici de bloedglucose 60 minuten na een glucosebelasting niet verder daalt vanaf een waarde van 114 nmol/l 25(OH)D (20), en dat in zowel actieve als inactieve 60-90-jarige ambulante personen een 25(OH)D-spiegel van 40-94 nmol/l geassocieerd is met een betere functie van de skeletspieren in de onderste extremiteiten, indien vergeleken met tegenhangers met een 25(OH)D-concentratie onder de 40 nmol/l (22). Op grond van de relatie tussen vitamine D en de glucosehomeostase ligt dus nu reeds een verdere ophoging van de 'adequate status' in het verschiet.

### Hoeveel extra vitamine D is nodig om de target van 80 nmol/l 25(OH)D te halen?

De dosering die nodig is om de targetwaarde van 80 nmol/l te halen is uiteraard afhankelijk van het samenspel tussen de vele factoren die de uitgangswaarde bepalen, zoals het gebruikelijke aantal uren van blootstelling aan UV-B-straling en de inneming van vitamine D via de voeding. Indien gekozen wordt voor de orale route vindt een stijging van ongeveer 0,7 nmol/l 25(OH)D per µg ingenomen vitamine D plaats. Afhankelijk van de uitgangswaarde betekent dit een dosering zoals weergegeven in figuur 6 (20); de snelheid waarmee een nieuwe 'steady state' wordt bereikt is weergegeven in figuur 7 (23). Uit deze figuren blijkt dat bij een niet ongebruikelijke uitgangswaarde in de 20-40-nmol/l-range een dosering nodig is van 55 µg vitamine D per dag en dat de nieuwe 'steady state' niet eerder dan na ongeveer een maand wordt bereikt. Zoals reeds eerder opgemerkt zijn dergelijke innemingen nagenoeg niet te bereiken via de gebruikelijke voeding. Bovendien is een dosering van 55 µg/dag boven de aanvaardbare bovengrens van inneming die in de VS en Europa (inclusief Nederland, zie tabel 1) wordt gehanteerd. Dit roept de



**Figuur 4.** Relatie tussen serum-25(OH)D-spiegels en de fractionele calciumabsorptie in de darm. Overgenomen met toestemming van Elsevier.



**Figuur 5.** Relatie tussen 25(OH)D en PTH. De PTH daalt niet verder vanaf een concentratie van 80 nmol/l 25(OH)D. Overgenomen met toestemming van Elsevier.

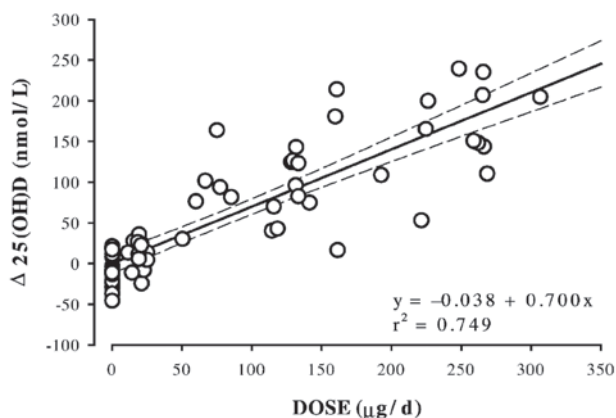
vraag op wat nu eigenlijk de wetenschappelijke onderbouwing is van deze grens en vanaf welke 25(OH)D-spiegel de toxiciteit van vitamine D in werkelijkheid begint.

### Toxische vitamine-D-innemingen en 25(OH)D-niveaus

Vieth (23) heeft een compilatie gemaakt van studies waarin farmacologische doseringen vitamine D gedurende langere tijd werden gebruikt, de 25(OH)D-spiegels werden gemeten en waarbij melding was van hypercalciëmie als teken van vitamine-D-toxiciteit. De gegevens zijn weergegeven in figuur 8. Het blijkt dat een hoge vitamine-D-inname niet in alle gevallen tot intoxicatie leidt. Bij toxiciteit is mogelijk sprake van een combinatie van een verhoogde activiteit van (vrij) 25(OH)D en (vrij) 1,25(OH)<sub>2</sub>D. De laagste dosering die in de compilatie van Vieth (23) gepaard ging met toxiciteit betrof een inneming van 250 µg (10.000 IU) vitamine D per dag gedurende 390 dagen, waarbij een 25(OH)D-spiegel werd gemeten van 608 nmol/l. Anderen hebben gerapporteerd dat een serum-25(OH)D-spiegel boven de 220 nmol/l altijd gepaard gaat met hypercalciëmie. Deze innemingen en 25(OH)D-spiegels staan in schril contrast met de huidige aanvaardbare bovengrenzen van 50 µg/dag (tabel 1) en de bovengenoemde target van 80 nmol/l 25(OH)D.

### De stadia van vitamine-D-status samengevat

In figuur 9 is samengevat hoe de verschillende stadia van de vitamine-D-status er waarschijnlijk uitzien (2). In de range van deficiëntie (<12,5 nmol/l) is sprake van ernstige secundaire hyperparathyreoïdie, calciummalabsorptie, metabole botziekten zoals rachitis in kinderen en osteomalacie in volwassenen, en myopathie.

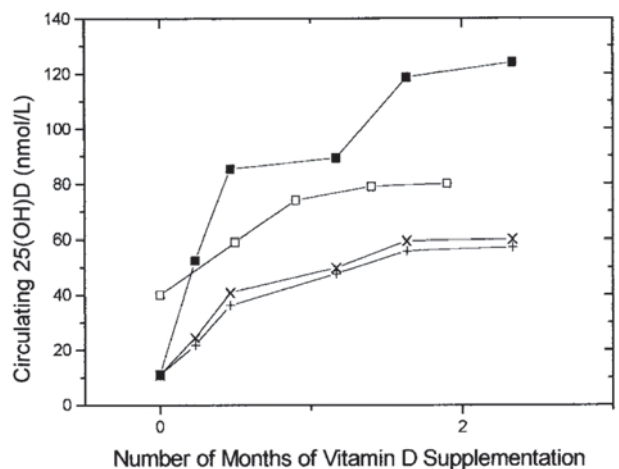


Estimated daily oral doses needed to reach and maintain a serum 25(OH)D value of 80 nmol/L

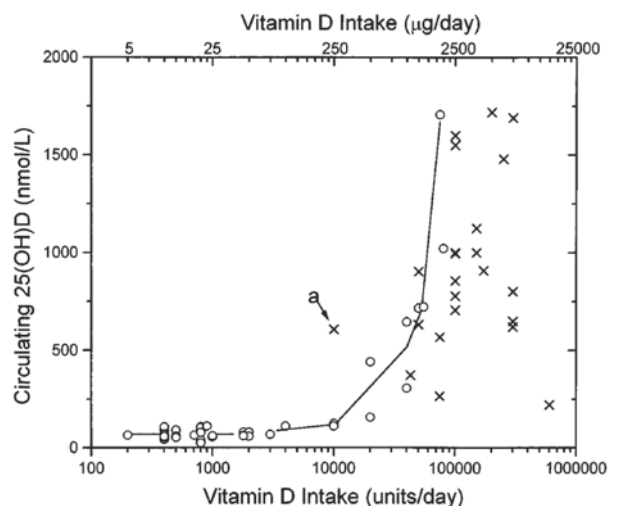
Baseline (nmol/L)	Daily oral dose
20-40	55 µg (2200 IU)
40-60	45 µg (1800 IU)
60-80	29 µg (1160 IU)
> 80	0 µg (0 IU)

**Figuur 6.** Vitamine D dosering die nodig is om het targetniveau van 80 nmol/l 25(OH)D te behalen. Overgenomen met toestemming van Elsevier.

Vitamine-D-insufficiëntie (12,5-50 nmol/l) leidt tot milde hyperparathyreoïdie, lage opname van calcium in de darm, verlaagde botdichtheid, en mogelijk een subklinische myopathie. In hypovitaminose D (50-80/100 nmol/l) zijn de lichaamsreserves van vitamine D laag en kan de PTH licht verhoogd zijn. In de range van vitamine-D-sufficiënte (80/100-220/250 nmol/l) is per definitie geen sprake van verstoringen van de vitamine-D-geassocieerde functies. Tijdens vitamine-D-intoxicatie (>220-250 nmol/l) is sprake van intestinale calciumhyperabsorptie en een verhoogde botresorptie die tezamen aanleiding geven tot het ontstaan van hypercalciëmie. Hierbij staat het hypercalciëmie effect vanwege de verhoogde botresorptie waarschijnlijk op de voorgrond, omdat de hypercalciëmie effectief kan worden tegengegaan door een



**Figuur 7.** Invloed van de duur van de vitamine-D-suppletie op de circulerende 25(OH)D-spiegels. 10 µg (400 IU)/d (+), 25 µg (1.000 IU)/d (×), 50 µg (2.000 IU)/d (□), 250 µg (10.000 IU)/d (■). Overgenomen met toestemming van de American Journal of Clinical Nutrition.



**Figuur 8.** Vitamine-D/25(OH)D-responsecurve. De cirkels geven groepsgemiddelden weer van interventiestudies zonder rapportage van hypercalciëmie; de kruisjes geven weer de waarden van individuen waarin hypercalciëmie als teken van vitamine-D-intoxicatie is gerapporteerd. De pijl geeft de laagste dosering weer waarbij vitamine-D-intoxicatie is gerapporteerd. Overgenomen met toestemming van de American Journal of Clinical Nutrition.

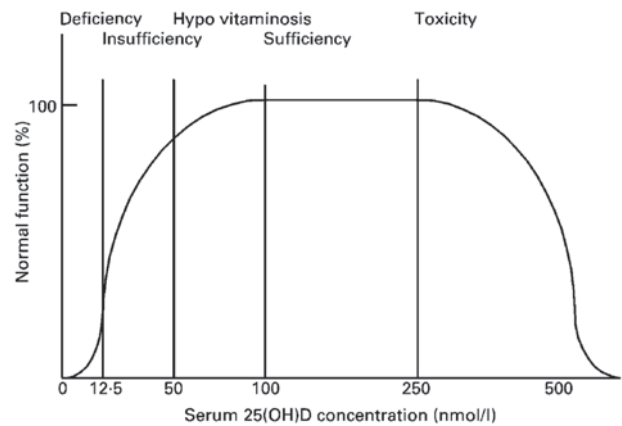
behandeling met bisfosfonaten (24). Ons inziens zijn het deze 25(OH)D-waarden die tot nader order gebruikt dienen te worden gebruikt voor de interpretatie van de vitamine-D-status.

**Osteoporosepreventie vergt meer dan een beetje vitamine D**

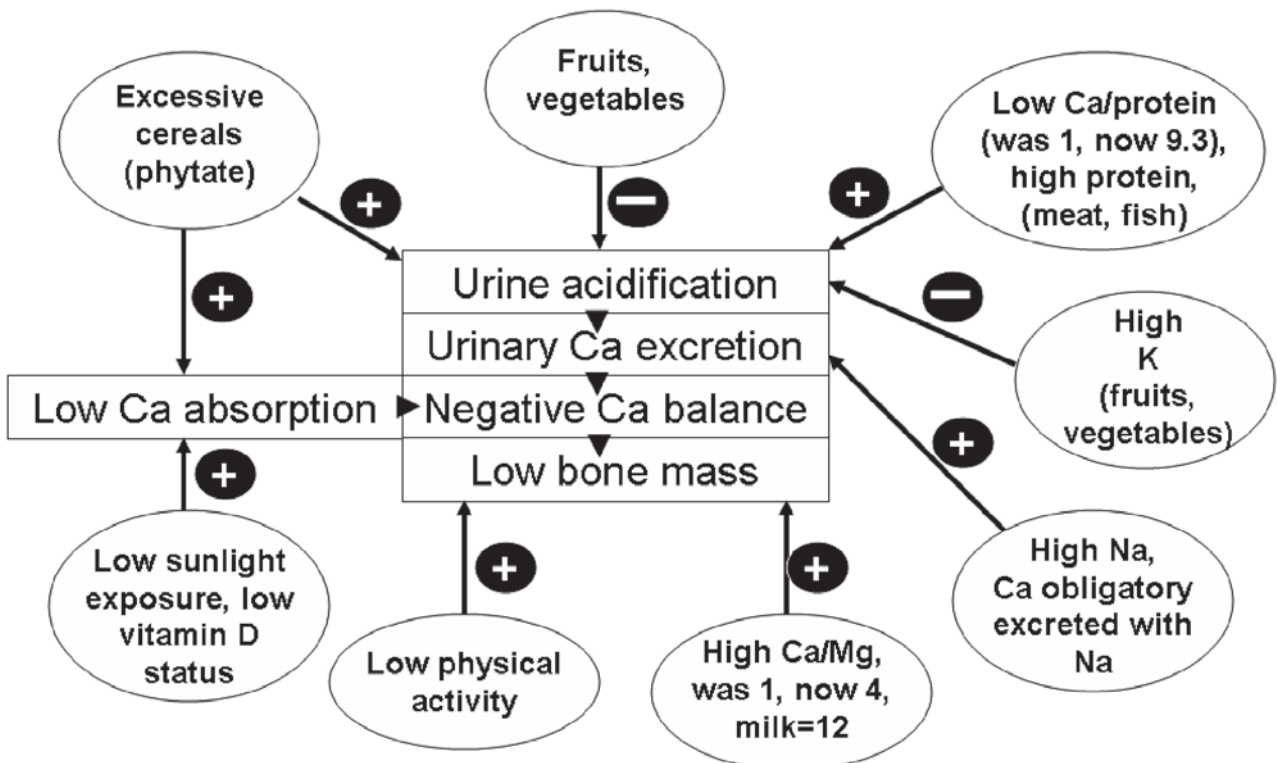
Er zijn aanwijzingen dat we in de oudheid een hogere vitamine-D-status hadden. De mediane 25(OH)D-spiegels van primaten in het wild bedraagt 180 nmol/l en strandwachters in Miami, met boven-normale blootstelling aan UV-B, scoren 120 nmol/l (18). De etiologie van osteoporose is echter complex en is niet alleen terug te voeren op een vitamine-D-tekort. Paleopathologische studies laten zien dat lage botmassa bij onze voorouders veelvuldig voorkwam. Lage botmassa werd echter aangetroffen bij beide seksen en het beeld is niet vergelijkbaar met het huidige botverlies door osteoporose. Osteoporotische fracturen waren zeldzaam en zelfs studies van botten uit de Middeleeuwen geven geen aanwijzingen voor het typische patroon van botverlies en toenemende fragiliteit, hetgeen zo karakteristiek is voor de huidige epidemie van postmenopausale (type-I-) en seniele (type-II-)osteoporose (25-28). Het is dus waarschijnlijk dat er veranderingen zijn opgetreden in onze leefomstandigheden die osteoporose in de hand hebben gewerkt.

Onze verre Afrikaanse voorouders aten een voeding met een andere macro- en micronutriëntensamenstelling. Hun vitamine D werd verkregen uit de overvloedige bestraling door de Oost-Afrikaanse zon en uit de consumptie van voeding uit het water (vis, schaaldieren, etc.). Deze z.g. ‘paleolithische voeding’ was rijk aan eiwitten, groente, fruit en kalium, arm aan kool-

hydraten, fytaat en natrium, en had een lage calcium-magnesium- en calcium-proteïneratio (29, 30). Fytaat stamt vooral uit granen en vermindert door binding de biologische beschikbaarheid van zware metalen (waaronder calcium, zink, ijzer en magnesium). Vóór de landbouwrevolutie (ca. 10.000 jaar geleden) hoorden granen nagenoeg niet tot onze voeding. Theoretisch zou de hoge inname van eiwit osteoporose in de hand dienen te werken. Het gaat hierbij vooral om de calcium-proteïneratio en deze was vroeger lager, en daarmee ongunstiger, dan tegenwoordig. Onze jagers en verzamelaars voorouders uit het stenen tijdperk hadden echter dikkere botten dan tegenwoordig: de z.g. stentijdperkparadox. Ze aten echter niet alleen veel eiwit, maar de ‘paleovoeding’ was ook rijk aan groente, fruit en kalium, maar daarentegen



**Figuur 9.** Stadia van vitamine D status. Overgenomen met toestemming van The Nutrition Society.



**Figuur 10.** Calciumbalans in de paleolithische tijd (i.e.  $2,5 \cdot 10^6$  tot  $10^4$  jaar geleden). Compilatie van de gegevens in referentie 27.

arm aan koolhydraten. Eiwitten en koolhydraten hebben een urine-verzurend effect, hetgeen gecompenseerd wordt door de uitscheiding van calcium (base). In de 'paleovoeding' werd het verzurende effect van de hoge eiwit inname gecompenseerd door een eveneens hoge inname van groente en fruit (basevormend) en een hoge inname van kalium (K<sup>+</sup>-excretie, H<sup>+</sup>-terugresorptie). Daarnaast werkte de lage natriumname via de 'paleovoeding' eveneens calciumsparend en bevatte deze voeding een lagere calcium-magnesiumratio die de opname en depositie van magnesium in de botten bevorderde. Tenslotte werden de botten in vroeger tijden veel sterker belast. Het adagium 'use it or lose it' is in hoge mate van toepassing op onze botten, zoals we dat tegenwoordig onder andere weten uit onderzoek aan bedlegerige patiënten en uit de ruimtevaart (31). In figuur 10 zijn de bovengenoemde factoren die een rol speelden in de calciumbalans van onze voorvaderen samengebracht (26, 32).

### Conclusies

We gaan in de nabije toekomst nog veel meer horen over vitamine D. Vitamine-D-deficiëntie, insufficiëntie en hypovitaminose D zijn endemisch in de gematigde klimaten, maar komen ook voor in tropische landen met overvloedige zonneschijn vanwege de dekking van de huid en een leven dat zich vooral binnenshuis (achter glas) afspeelt. Het arsenaal ziektes dat aan vitamine D gerelateerd wordt neemt gestaag toe. Zo werd bijvoorbeeld onlangs een link gelegd tussen lage vitamine-D-status en vatbaarheid voor infecties zoals tuberculose (33, 34) en de jaarlijks terugkerende griep epidemie in de wintermaanden (35). Meer onderzoek hieraan is uiteraard noodzakelijk voordat deze bevindingen tot nieuwe aanbevelingen kunnen leiden. Voor huisartsen en specialisten is het van belang om vaker aan een lage vitamine-D-status te denken en daarbij op zijn minst te handelen conform de aanbevelingen van de Voedingsraad. De Voedingsraad zou zich op zijn beurt moeten herbezinnen over de wetenschappelijke onderbouwing van de huidige aanbevelingen. Klinisch chemici spelen een belangrijke rol in de interpretatie van de vitamine-D-status. Hierbij verdient toetsing aan een absolute norm, in de vorm van een actiegrens van 80 nmol/l, de voorkeur. Referentiewaarden zijn hier van nul tot generlei waarde, omdat deze in vele gevallen slechts de conclusie toelaten "dat de patiënt net zo abnormaal is als wij allemaal". Tenslotte kan worden opgemerkt dat een lage vitamine-D-status slechts een klein, maar daardoor niet onbelangrijk, onderdeel vormt van de ongunstige leefomstandigheden die we eigenhandig hebben geïntroduceerd sinds de landbouwrevolutie (ongeveer 10.000 jaar geleden) en met name vanaf de industriële revolutie (ongeveer 200 jaar geleden).

### Referenties

1. Bishop N. Don't ignore vitamin D. *Arch Dis Child* 2006; 91: 549-50.
2. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-72.

3. Meer IM van der, 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.
4. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 273.
5. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
6. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet* 2006; 368: 83-6.
7. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, et al. RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
8. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003-9.
9. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
10. Crijns LI. Prevention of vitamin D deficiency in adults; at what age should one start and at what dosage? *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1160.
11. Vieth R, Scragg R. Vitamin D nutrition does not cause peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2005; 25:e41.
12. Cannell JJ. Vitamin D Newsletter 8/20/2005. <http://www.vitamindcouncil.com/>
13. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, panthothenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/12.
14. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 17-25.
15. Gillie O. Sunlight robbery: Health benefits of sunlight are denied by current public health policy in the UK. Health Research Forum, London, 2004. Downloadable via [www.healthresearchforum.org.uk](http://www.healthresearchforum.org.uk).
16. Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence based medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000, 2nd ed, pp261.
17. 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.
18. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 26-32.
19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
20. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13-9.
21. Hegsted DM. Fractures, calcium, and the modern diet. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 571-3.
22. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-8.
23. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.
24. Berek A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics* 2003; 111: 899-901.



25. Muskiet FAJ. Evolutionaire geneeskunde. U bent wat u eet maar u moet weer worden wat u at. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005; 30: 163-84.
26. Eaton SB, Eaton SB 3rd. Paleolithic vs. modern diets selected pathophysiological implications. *Eur J Nutr* 2000; 39: 67-70.
27. Agarwal SC, Grynepas MD. Bone quantity and quality in past populations. *Anat Rec* 1996; 246: 423-432.
28. Agarwal SC, Dumitriu M, Tomlinson GA, Grynepas MD. Medieval trabecular bone architecture: The influence of age, sex, and lifestyle. *Am J Phys Anthropol* 2004; 124: 33-44.
29. Cordain L. *The Paleo Diet: Lose weight and get healthy by eating the food you were designed to eat.* John Wiley & Sons Inc, New York 2002, pp 272. ISBN: 0 471 41390 9.
30. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21<sup>st</sup> century. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 341-54.
31. Leblanc AD, Spector ER, Evans HJ, Sibonga JD. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: A review. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 33-47.
32. Cordain L. Are higher protein intakes responsible for excessive calcium excretion? 1999 <http://www.beyondveg.com/cordain-l/prot-calc/prot-calcium-loss-1a.shtml>
33. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3.
34. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat Med* 2006; 12: 388-90.
35. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 1129-40.

## Summary

*Vitamin D: What are the cutoff values of deficiency, adequate status and toxicity? Muskiet FAJ, Veer E van der. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2007; 32: 150-158

The active vitamin D metabolite 1,25(OH)<sub>2</sub>D is not only operational as endocrine hormone in calcium/phosphate homeostasis and is not only involved in rickets, osteomalacia, muscle weakness and osteoporosis. In a paracrine and autocrine manner it also influences some 30 organs and systems in which the vitamin D receptor is implicated. Diseases in which low vitamin D status is involved are consequently diverse (i.e. metabolic bone disease, cardiovascular disease, autoimmune diseases, infectious diseases and cancer). The current cutoff values for an 'adequate vitamin D status' are increasingly criticized. An adequate vitamin D status, as based on positive osteoporosis intervention studies, optimal absorption of calcium in the gastrointestinal tract and maximal suppression of secondary hyperparathyroidism, amounts to about 80 nmol 25(OH)D per liter of plasma. Attainment of this level requires a vitamin D intake that is obviously dependent on baseline 25(OH)D, but cannot be accomplished by many in Western countries without approaching, or exceeding, the current 50 µg/day "no observed adverse effect level". In the Netherlands, it is impossible to maintain the 80 nmol/L status by sunlight exposure in winter (November-March) and it is virtually impossible to maintain this level by consumption of the usual diet. Opponents of the 80 nmol/L adequate vitamin D status have exaggerated fear for vitamin D toxicity, which occurs from dosages (≥ 250 µg/day) and 25(OH)D levels (≥ 220 nmol/L) that are not advocated by anyone. The notion that osteoporosis can be prevented by the mere supplementation of vitamin D is naive. Apart from augmentation of vitamin D status this necessitates additional adjustment of our dietary macronutrient composition, restriction of sodium intake, an increase of the consumption of potassium, fruits and vegetables, and an increase of physical activity.