



EEN DYNAMISCHERE KIJK OP HET VITAMINE D-METABOLISME VOOR EEN HERDEFINIËRING VAN VITAMINE D-SUPPLETIE?

Étienne Cavalier

Departement Klinische Chemie, Universit  de Liège, Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament, CHU de Liège

We weten al jaren dat vitamine D belangrijk is voor de spieren en het skelet, maar in feite zijn het vooral de effecten op andere systemen die het onderzoek en het voorschrijven van vitamine D hebben aangezwengeld. Zeer grote recente, placebogecontroleerde studies hebben die pleiotrope effecten evenwel niet kunnen bevestigen, waardoor het enthousiasme voor vitamine D-suppletie wat getemperd is. In dit artikel geven we een overzicht en een genuanceerde kijk op vitamine D, een vitamine die er eigenlijk geen is. Via een dynamische analyse van het metabolisme en vooral de afbraak van vitamine D zullen we proberen uit te leggen waarom de vitamine D-verhouding (*vitamin D metabolite ratio*), een nieuw concept, de vitamine D-reserves misschien beter weerspiegelt dan de 25-hydroxyvitamine D-spiegel. In voorkomend geval zouden we vitamine D-suppletie op maat kunnen voorschrijven.

INLEIDING

Wat is er nog niet gezegd en geschreven over vitamine D? En eigenlijk is vitamine D niet eens een vitamine, want het lichaam synthetiseert vitamine D na blootstelling van de huid aan de zon. In de jaren dertig van de vorige eeuw werd vitamine D gebruikt voor de behandeling van rachitis, maar pas in de jaren tachtig is vitamine D belangrijk geworden voor de behandeling van broosheidsfracturen.

In het begin van de jaren 2000 is de belangstelling voor vitamine D sterk toegenomen nadat wetenschappers hadden aangetoond dat een vitamine D-tekort correleerde met een hele reeks andere aandoeningen dan aandoeningen van de spieren en het skelet. Er is inderdaad veel gepraat over die “pleiotrope” effecten van vitamine D, niet alleen in de wetenschappelijke literatuur, maar ook in de lekenpers en in gewone gesprekken.

25-hydroxyvitamine D is de metabooliet die de vitamine D-reserves in het lichaam weerspiegelt. In de literatuur is veel gediscussieerd over de “optimale” plasmaconcentratie van 25(OH)D, maar de experts zijn het niet eens geworden over de laagste afkapwaarde. Sommigen stellen dat de 25(OH)D-spiegel niet lager zou mogen zijn dan 20ng/ml om de verschillende aandoeningen te vermijden. Anderen spreken veeleer over 12ng/ml, omdat enkel bij concentraties lager dan 12ng/ml klinische verschijnselen worden waargenomen die duidelijk wijzen op een vitamine D-tekort (een term die eigenlijk te pas en te onpas wordt gebruikt), namelijk rachitis bij kinderen en osteomalacie bij volwassenen. Andere experts stellen terecht dat we voor een optimale aanpak van osteoporose veeleer moeten streven naar 30ng/ml, terwijl nog andere “experts” zelfs een afkapwaarde van 40ng/ml of nog hoger aanraden.

In epidemiologische studies werd aangetoond dat de gemiddelde 25(OH)D-spiegel in de algemene bevolking vaak lager is dan 20ng/ml. Dat heeft ertoe geleid dat men de 25(OH)D-spiegel veel vaker is gaan meten en dat de verkoop van vitamine D sterk is gestegen, mede op verzoek van de patiënten. Er is ook veel discussie geweest over de vraag of vitamine D toxisch kan zijn. Er zijn dan ook geneesmiddelen en suppletie met alsmaar hogere hoeveelheden vitamine D (meer dan 1.000IE per dag of een equivalente hoeveelheid per maand) in de handel gebracht, hoewel de richtlijnen die hoeveelheden niet per se aanraden en hoewel de patiënten die niet per se nodig hebben (tenzij in geval van malabsorptie).

PLEIOTROPE EFFECTEN?

De recente publicatie van meerdere gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies (*randomized controlled trial*, RCT) heeft echter het effect van een

25-hydroxyvitamine D is de metabooliet die de vitamine D-reserves in het lichaam weerspiegelt. In de literatuur is veel gediscussieerd over de “optimale” plasmaconcentratie van 25(OH)D, maar de experts zijn het niet eens geworden over de laagste afkapwaarde.

koude douche gehad. Al die studies hebben aangetoond dat vitamine D geen effect heeft op kanker, diabetes en hart- en vaataandoeningen. Sindsdien wordt dan ook veeleer meesmuilend gesproken over de pleiotrope effecten van vitamine D, maar dat is al even fout als het overdreven enthousiasme in het verleden. RCT's zijn weliswaar het summum van evidentiegebaseerde geneeskunde, maar dat neemt niet weg dat vitamine D toch enkele bijzonderheden vertoont waar zelden rekening mee wordt gehouden. In een klassieke RCT, die het effect van een “klassiek” geneesmiddel test, is de plasmaconcentratie van het geëvalueerde geneesmiddel in de placebogroep per definitie nul. We kunnen echter geen patiënten met een onmeetbaar lage 25(OH)D-spiegel rekruteren voor RCT's. Het protocol voor toediening van het geneesmiddel in RCT's is over het algemeen goed beschreven en de doseringen die aan de patiënt worden gegeven, worden goed gecontroleerd.

Studies die vitamine D hebben vergeleken met placebo hebben zeer wisselende doseringen (van 200 tot 10.000IE/d), verschillende toedieningsfrequenties (dagelijks, wekelijks, maandelijks, driemaandelijks en zelfs jaarlijks) en mogelijk verschillende wijzen van toediening geëvalueerd. En “klassieke” RCT's worden uitgevoerd bij patiënten met een bepaalde aandoening, om na te gaan of het geneesmiddel daar een effect op heeft (bijvoorbeeld een daling van de bloeddruk bij patiënten met hypertensie). Dat is veel minder duidelijk voor placebogecontroleerde studies met vitamine D, waarbij soms wordt gehoopt op een effect in een gezonde bevolking of in een bevolking met een ziekte, maar zonder vitamine D-tekort.

En nog krasser misschien is dat in sommige studies de patiënten van de placebogroep de vitamine D die ze vóór de studie innamen, verder hebben mogen innemen, wat haaks staat op de principes van een “klassieke” RCT. Er zijn tal van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met vitamine D uitgevoerd. Vaak zijn heilzame effecten gerapporteerd bij patiënten die aanvankelijk te weinig vitamine D hadden en die dagelijks vitamine D-suppletie innamen, maar niet bij de patiënten zonder vitamine D-tekort (behoudens zeldzame situaties die nog moeten worden bevestigd). In plaats van te stellen dat vitamine D-suppletie het risico op ontstaan of verergering van bepaalde aandoeningen verlaagt, is het misschien beter ervan uit te gaan dat vitamine D-tekort een onafhankelijke risicofactor voor die aandoeningen is.

Dat heeft minstens twee implicaties. Het is misschien een beetje spelen met woorden, maar dat betekent wel dat we vooral vitamine D-tekort moeten voorkomen in plaats van te hopen dat vitamine D-suppletie heilzame effecten zouden hebben bij mensen zonder vitamine D-tekort. In tegenstelling tot de belangrijkste risicofactoren voor tal van

chronische ziekten waar we niets (leeftijd, comorbiditeit) of moeilijk iets aan kunnen doen (obesitas, alcoholabusus, roken...), kunnen we vitamine D-tekort zeer makkelijk corrigeren met vitamine D-suppletie. Het doel is dus ervoor te zorgen dat iedereen een optimale hoeveelheid vitamine D heeft, niet te weinig en niet te veel.

DYNAMISCH METABOLISME

Een punt waar de meeste studies met vitamine D nooit voldoende rekening mee hebben gehouden, is het dynamische aspect van het vitamine D-metabolisme. Vitamine D wordt eerst gehydroxyeerd in de lever (zeer weinig geregeld) op het koolstofatoom op positie 25 en daarna in de nieren (sterk geregeld) op positie 1 met vorming van de actieve $1,25(\text{OH})_2$ -vitamine D (of calcitriol). Calcitriol bindt zich aan de vitamine D-receptor, stimuleert de synthese van eiwitten die zorgen voor de actieve absorptie van calcium in de voeding, en heeft zo een hormonale werking op de darmen. Het laboratorium kan die twee metabolieten meten. Het kan de $25(\text{OH})\text{D}$ -spiegel meten om de vitamine D-reserves van de patiënt te ramen en in speciale situaties ook de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -spiegel (bv. om de oorzaak te achterhalen van hypercalciëmie die niet te wijten is aan een primaire hyperparathyroïdie). Die situaties zijn vrij zeldzaam, maar erg belangrijk. We gaan daar niet verder op in.

De afbraak van vitamine D is wat minder goed bekend. Vitamine D wordt afgebroken door het enzym CYP24A1, dat $25(\text{OH})\text{D}$ omzet in $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$. $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ kan ook worden omgezet in $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ door CYP27B1. Die trihydroxylmetaboliet wordt dan omgezet in calcitriol en via de gal uitgescheiden. Een 'loss of function'-mutatie van de twee allelen van CYP24A1 veroorzaakt idiopathische infantiele hypercalciëmie en een mutatie van één van de twee allelen veroorzaakt idiopathische chronische familiale hypercalciëmie. De hypercalciëmie is veel ernstiger en kan fataal zijn als de twee allelen gemuteerd zijn. De hypercalciëmie is te wijten aan een sterke toename van de halfwaardetijd van $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Die worden immers niet afgebroken. Het klinische beeld van idiopathische familiale hypercalciëmie wordt gekenmerkt door hypercalciëmie, gedaald parathormoon (PTH), soms (niet altijd) stenen en nefrocalcinose, bijzonder hoge plasmaconcentraties van $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (ook als de patiënt geen vitamine D-suppletie inneemt) en een lage tot onmeetbaar lage $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ -spiegel.

VITAMIN D METABOLITE RATIO

$24,25(\text{OH})_2\text{D}$ is een metaboliet die in expertiselaboratoria kan worden gemeten, waaronder het departement Klinische Chemie van het CHU de Liège, met



Er is ook veel discussie geweest over de vraag of vitamine D toxisch kan zijn. Er zijn dan ook geneesmiddelen en suppletie met alsmaar hogere hoeveelheden vitamine D in de handel gebracht.

massaspectrometrie. Die techniek is zeer gevoelig en specifiek en kan ook de verschillende metabolieten bepalen. Op grond daarvan kan men verhoudingen berekenen. De *vitamin D metabolite ratio* (VMR) is de verhouding van de plasmaconcentratie van $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ over de plasmaconcentratie van $25(\text{OH})\text{D}$ vermenigvuldigd met 100. De VMR is een nieuwe marker van functioneel vitamine D-tekort die beter zou correleren met de gezondheid van het bot dan de $25(\text{OH})\text{D}$ -spiegel. In een subcohort van de *Cardiovascular Health Study* die is uitgevoerd bij 890 mensen van gemiddeld 78 jaar (60% vrouwen), correleerden een lagere $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ en een lage VMR beide onafhankelijk van elkaar met een hoger risico op heupfractuur. De $25(\text{OH})\text{D}$ -spiegel alleen correleerde niet met een hoger risico (1). In die studie is echter geen correlatie gevonden tussen de VMR en de $25(\text{OH})\text{D}$ -spiegel en de botdichtheid.

De *Health Aging and Body Composition Study* is uitgevoerd bij 786 mensen van gemiddeld 75 jaar (52% vrouwen) die gedurende 10 ± 5 jaar werden gevolgd. In die studie zijn 178 fracturen geregistreerd. Een halvering van de VMR correleerde met een 49% hoger risico op heupfractuur (betrouwbaarheidsinterval: 6%-108%). Er is geen significante correlatie vastgesteld met de andere vitamine D-metabolieten (2).

De MrOS-studie heeft de VMR en andere vitamine D-metabolieten gemeten en een kwantitatieve perifere hogeresolutie-CT-scan uitgevoerd bij 545 proefpersonen. Na correctie voor vertekende factoren correleerde elke verdubbeling van de VMR met een stijging van de volumetrische botdichtheid van 9% (95% BI: 3%-16%). De vorschers hebben geen soortgelijke correlatie vastgesteld met de

24,25(OH)₂D is een metaboliet die in expertiselaboratoria kan worden gemeten met massaspectrometrie. Die techniek is zeer gevoelig en specifiek en kan ook de verschillende metabolieten bepalen. Op grond daarvan kan men verhoudingen berekenen.

25(OH)D-spiegel (3). In tegenstelling tot de metabolieten van vitamine D hangt de VMR niet af van de plasmaconcentratie van *vitamin D binding protein* (DBP). Dat is zo bij zowel Europese als bij Afrikaanse volken (4). Aangezien de DBP-concentratie door meerdere factoren wordt beïnvloed, waaronder het geslacht en de nierfunctie, is de VMR een vitamine D-marker die minder afhankelijk is van de DBP-spiegel dan de vitamine D-metabolieten.

In een substudie van de CRIC-studie, een prospectief, multicentrisch cohortonderzoek bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, is een zwakke, maar significante correlatie vastgesteld tussen een lage VMR en de totale sterfte, zonder hoger risico op progressie naar terminaal nierfalen. Een daling van de 24,25(OH)₂D-spiegel wijst misschien op een geringere productie van 1,25(OH)₂D door de weefsels (5). De VMR zou ook een verklaring kunnen vormen voor de paradoxale vaststelling dat mensen van Afrikaanse oorsprong een hogere botdichtheid hebben en een lager risico op osteoporose en broosheidsfracturen lopen dan mensen van Europese herkomst, hoewel ze een lagere 25(OH)D-spiegel hebben (6-8). De HANDLS-studie is uitgevoerd bij 376 mensen (212 Afro-Amerikanen en 164 blanke Amerikanen). De VMR was vergelijkbaar in de twee groepen, maar de 25(OH)D-spiegel was significant lager bij de Afro-Amerikanen. De Afro-Amerikanen hadden gemiddeld een iets hogere PTH-spiegel. Bij een gelijke PTH-spiegel hadden ze een lagere plasmaconcentratie van 25(OH)D en 24,25(OH)₂D, maar eenzelfde VMR.

Volgens meerdere zeer recente studies is de 25(OH)D-spiegel waarschijnlijk niet de beste parameter om vitamine D-tekort te definiëren. Recent wordt ook het *'one size fits all'*-concept aangevochten, dat stelt dat voor iedereen eenzelfde afkapwaarde van 25(OH)D-spiegel zou moeten worden gehanteerd. In een studie bij 1.200 Luikse

kinderen vertoonden sommige kinderen bij eenzelfde 25(OH)D-spiegel een meetbare hoeveelheid 24,25(OH)₂D, terwijl dat mechanisme van afbraak van vitamine D nog niet op gang was gekomen bij andere kinderen. Dat wijst op een individuele vatbaarheid (zodat de afkapwaarde misschien verschilt van de ene persoon tot de andere), wat minder het geval blijkt te zijn met de VMR (9). Een aantal auteurs heeft recent dan ook het *"low vitamin D profile"*-concept gedefinieerd, d.w.z. een VMR < 4% of een 24,25(OH)₂D-spiegel < 1,2ng/ml (10). Patiënten met dat speciale metabole profiel zouden een hogere PTH-spiegel en hogere concentraties van markers van botremodelering hebben dan patiënten met een 'klassiek' vitamine D-tekort, gedefinieerd als een 25(OH)D < 20ng/ml. Dat speciale profiel correleert ook met een hogere sterfte dan een 'klassiek' vitamine D-tekort. Bij die mensen zouden we prioritair vitamine D-suppletie moeten voorschrijven.

CONCLUSIE

Een beter inzicht in het vitamine D-metabolisme en vooral in het dynamische karakter ervan is belangrijk om de resultaten van recente interventionele studies beter te kunnen interpreteren en om na te gaan welke mensen het best vitamine D-suppletie zouden krijgen. De VMR zou een eersterangsmarker van functioneel vitamine D-tekort kunnen worden, hoewel dat nog verder moet worden bewezen, vooral bij patiënten met chronisch nierlijden.

Referenties

- Ginsberg C, Katz R, de Boer IH, et al. The 24,25 to 25-hydroxyvitamin D ratio and fracture risk in older adults: The cardiovascular health study. *Bone* 2018;107:124-30.
- Ginsberg C, Hoofnagle AN, Katz R, et al. The vitamin D metabolite ratio is associated with changes in bone density and fracture risk in older adults. *J Bone Miner Res* 2021;36:2343-50.
- Ginsberg C, Blackwell T, Cheng JH, et al. The vitamin D metabolite ratio is associated with volumetric bone density in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:e513-21.
- Ginsberg C, Hoofnagle AN, Katz R, et al. The vitamin D metabolite ratio is independent of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem* 2021;67:385-93.
- Bansal N, Katz R, Appel L, et al. Vitamin D metabolic ratio and risks of death and CKD progression. *Kidney Int Rep* 2019;4:1598-607.
- Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:40-6.
- Cauley JA, Lui L-Y, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005;293:2102-8.
- Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and clinical fracture risk in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2011;26:2378-88.
- Cavalier E, Huyghebaert L, Rousselle O, et al. Simultaneous measurement of 25(OH)-vitamin D and 24,25(OH)₂-vitamin D to define cut-offs for CYP24A1 mutation and vitamin D deficiency in a population of 1200 young subjects. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(2):197-201.
- Herrmann M, Zelzer S, Cavalier E, et al. Functional assessment of vitamin D status by a novel metabolic approach: The low vitamin D profile concept. *Clin Chem* 2023;69:1307-16.