

Patiënten met hypertensie en hogere *body mass index* hebben lagere vitamine D-spiegels na suppletie

T.J.M. Leenders ^{a*}, W.J. Liefers ^b, L.E. Visser ^c,
M.L. de Kam ^d en Y.W.J. Sijpkens ^e

^a AIOS ziekenhuisfarmacie, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

^b Ziekenhuisapotheker, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.

^c Ziekenhuisapotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag;
Afdeling Epidemiologie, Erasmus MC, Rotterdam.

^d Statisticus, Centre for Human Drug Research, Leiden.

^e Internist, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag.

* Thans: ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapothek Midden-Brabant,
Tilburg. Correspondentie: tjmleenders@outlook.com.

Met dank aan Koos Burggraaf en het Centre for Human Drug Research
in Leiden voor de ondersteuning.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van T.J.M. Leenders.

Citeer als: Leenders TJM, Liefers WJ, Visser LE, de Kam ML, Sijpkens
YWJ. Patiënten met hypertensie en hogere *body mass index* hebben
lagere vitamine D-spiegels na suppletie. Nederlands Platform voor
Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1614.

Kernpunten

- Bij mensen met een hoge *body mass index* (BMI) worden na suppletie lagere vitamine D-spiegels gemeten dan bij mensen met een normale BMI.
- Suppletie met colecalciferol 2000 IE/dag geeft veilige en adequate vitamine D-spiegels, ook bij mensen met een hoge BMI.
- De Gezondheidsraad benoemt overgewicht niet als risicofactor voor vitamine D-deficiëntie, maar personen met overgewicht hebben waarschijnlijk een hogere dosis vitamine D nodig dan de aanbevolen dosering van 800 IE/dag.

Inleiding

Een lage vitamine D-status komt in Nederland veel voor [1]. Hij geeft een verhoogd risico op osteoporose en fracturen en is geassocieerd met zeer veel andere aandoeningen, waaronder hypertensie [2, 3]. Onvoldoende zonlichtblootstelling is de belangrijkste risicofactor voor een vitamine D-tekort, maar ook leeftijd en *body mass index* (BMI) zijn van invloed [4, 5]. Observatieel onderzoek laat zien dat een hoge BMI geassocieerd is met vitamine D-deficiëntie [6, 7].

Colecalciferol (vitamine D₃) wordt gemetaboliseerd

ABSTRACT

Patients with hypertension and higher body mass index have lower vitamin D levels after supplementation

OBJECTIVE

To investigate the relation between body mass index (BMI) and vitamin D level after supplementation with colecalciferol 2000 IE/day for one year.

DESIGN

Double-blind randomized controlled trial.

METHODS

Patients with hypertension and low 25(OH)D levels were approached if they met inclusion and not exclusion criteria and had signed informed consent. They were assigned to take either colecalciferol 2000 IE/day or placebo tablets for one year. Participants were checked at baseline, 6 and 12 months. As part of this study we looked at the relation between BMI and 25(OH)D level at 6 and 12 months using a mixed model regression analysis.

RESULTS

Compared to participants with a normal BMI (18.6-25.0 kg/m²) mean vitamin D levels were 10 nmol/L lower in participants with a high BMI (25.1-30.0 kg/m²) and 28 nmol/L lower in participants with a very high BMI (> 30.0 kg/m²) after 12 months of supplementation. In participants that took > 80% of the tablets, 94% reached a level > 75 nmol/L after 12 months of supplementation with colecalciferol (n = 35). A BMI rise of 1 kg/m² correlated with a 1.6 nmol/L lower vitamin D level after correction for other factors (P = 0.0012).

CONCLUSION

BMI has a significant influence on the vitamin D level after supplementation of 2000 IE/day colecalciferol for one year.

naar 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D, calcidiol], de biomarker voor de vitamine D-status. In de nieren wordt 25(OH)D vervolgens omgezet naar 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D, calcitriol], de actieve vorm van vitamine D. De Gezondheidsraad geeft, onafhankelijk van de bloedspiegel 25(OH)D, 400 IE/dag colecalciferol aan als optimale hoeveelheid voor mensen <70 jaar en 800 IE/dag voor mensen ≥70 jaar. Alleen vrouwen van 4-50 jaar en mannen van 4-70 jaar met een lichte huid en voldoende zonlichtblootstelling hoeven geen suppletie [5]. Om bij mensen met een verhoogd

Tabel 1 Karakteristieken van de deelnemers

	Vitamine D (n = 54)	Placebo (n = 55)
Leeftijd (jaren)*	59 ± 12	57 ± 14
Man (%)	70	56
Blank (%)	87	85
Body mass index (kg/m ²)*	27,9 ± 4,3	27,8 ± 4,9
25(OH)D (nmol/L) (t = 0)*	49 ± 21	48 ± 20
1,25(OH) ₂ D (pmol/L) (t = 0)*	109 ± 38 (n = 39)	120 ± 45 (n = 40)
Seizoen van inclusie (t = 0) (%)		
• lente	28	20
• zomer	15	24
• herfst	37	34
• winter	20	22

* Gemiddelde ± standaarddeviatie.

1,25(OH)₂D: 1,25-dihydroxyvitamine D [calcidiol]; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D [calcitriol].

risico op vitamine D-deficiëntie spiegels boven 75 nmol/L 25(OH)D te bewerkstelligen, is waarschijnlijk een dosering van 1500–2000 IE/dag nodig [8]. Het is nog onduidelijk of bij suppletie de dosering moet worden aangepast op basis van de BMI [8, 9]. De richtlijn van de Endocrine Society in Amerika geeft al wel aan dat obese mensen een 2–3 maal zo hoge dosering zouden moeten krijgen [8].

Deze studie was opgezet om vast te stellen wat de invloed van de BMI is op de 25(OH)D-spiegel na een jaar suppletie met 2000 IE/dag colecalciferol bij patiënten met hypertensie en vitamine D-deficiëntie.

Methoden

Dit onderzoek was onderdeel van een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie naar het effect van vitamine D-suppletie op de bloeddruk. Het studieprotocol is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie Zuidwest Holland. Alle deelnemers hadden getekend voor *informed consent*.

Patiënten werden benaderd voor inclusie indien bij de internist in het Bronovo Ziekenhuis een systolische bloeddruk > 140 mmHg en een 25(OH)D-spiegel tussen 20 en 50 nmol/L geconstateerd werden. Exclusiecriteria waren inname van vitamine D-supplementen tot twee maanden voor deelname, een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid onder de referentiewaarde voor leeftijd en geslacht, een voor albumine gecorrigeerd serumcalciumgehalte > 2,60 mmol/L, zwangerschap, een maligniteit of de ziekte van Besnier-Boeck. Patiënten werden in deze studie meegenomen indien lengte en gewicht bekend waren en de berekende BMI > 18,5 kg/m² was.

De deelnemers kregen per dag twee tabletten met 1000 IE colecalciferol of placebo gedurende een jaar. Op de tijdstippen 0, 6 en 12 maanden werden bloeddruk- en laboratoriumcontroles uitgevoerd.

Naast de BMI werden de volgende factoren met een

potentiële invloed op de 25(OH)D-spiegel meegenomen in de analyse: tijdstip 6 of 12 maanden, geslacht, leeftijd, de 25(OH)D-spiegel op tijdstip 0 maanden, het seizoen en het aantal niet ingenomen tabletten.

De studie werd uitgevoerd volgens het *intention to treat*-principe. Voor de analyse is een *mixed model*-regressieanalyse uitgevoerd, waarvoor gebruik is gemaakt van SAS voor Windows V9.4 (SAS Institute, Cary, Verenigde Staten). Een P-waarde < 0,05 werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

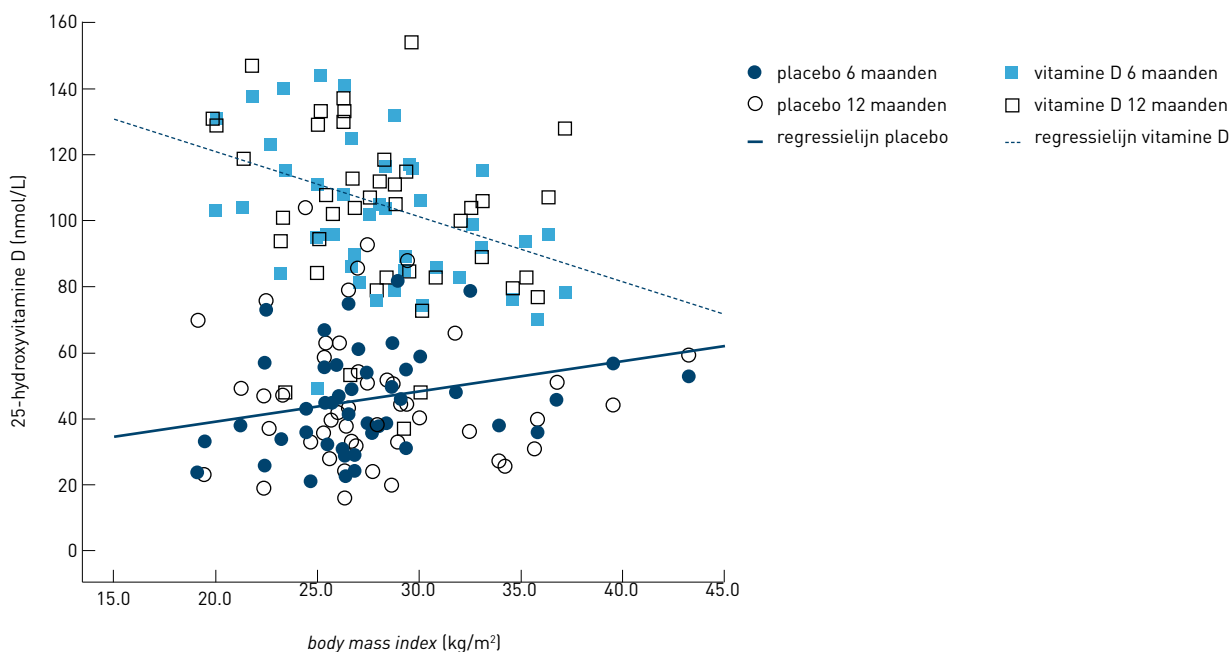
In de periode 2010–2013 zijn 109 deelnemers geïncludeerd, 54 zijn gerandomiseerd in de vitamine D-groep en 55 in de placebogroep (tabel 1). Hiervan zijn 18 deelnemers voortijdig gestopt, 11 in de vitamine D-groep en 7 in de placebogroep. Als reden hiervoor gaven 2 deelnemers bijwerkingen op (1 in de placebogroep en 1 in de vitamine D-groep). In de vitamine D-groep ontstond bij geen van de deelnemers hypercalciëmie.

De gemiddelde 25(OH)D-spiegel na 12 maanden was 47 nmol/L (16–104 nmol/L) in de placebogroep en 101 nmol/L (37–154 nmol/L) in de vitamine D-groep. In deze laatste groep werd bij een hogere BMI een lagere 25(OH)D-spiegel gevonden (figuur 1). Bij een hoge BMI (25,1–30,0 kg/m²) was de spiegel gemiddeld 10 nmol/L lager en bij een zeer hoge BMI (> 30,0 kg/m²) gemiddeld 28 nmol/L lager dan bij een normale BMI (18,6–25,0 kg/m²).

Bij deelnemers die minstens 80% van de medicatie hadden ingenomen, was de gemiddelde stijging van de 25(OH)D-spiegel na 12 maanden bij een normale BMI 65 nmol/L, bij een hoge BMI 56 nmol/L en bij een zeer hoge BMI 51 nmol/L. Bij deelnemers met een meting na 12 maanden (n = 43) bleek 86% een spiegel van minstens 75 nmol/L te behalen. Bij de deelnemers die minstens 80% van de tabletten hadden ingenomen, was dat 94% (n = 35).

In de vitamine D-groep werd na correctie voor andere

Figuur 1 Associatie tussen *body mass index* en 25-hydroxyvitamine D-spiegel



De gegevens betreffen de *intention to treat*-populatie en zijn gecorrigeerd voor andere factoren.

factoren gezien dat 1 kg/m² toename van de BMI correleerde met 1,6 nmol/L afname van de 25(OH)D-spiegel ($P = 0,0012$). Binnen de placebogroep werd dit verband niet gezien (richtingscoëfficiënt [RC] 0,19, $P = 0,63$). Ook voor het aantal niet-ingenomen tabletten werd alleen een verband gevonden in de vitamine D-groep (RC = -0,17, $P < 0,0001$).

De uitgangswaarde van de 25(OH)D-spiegel was van invloed op de bereikte 25(OH)D-spiegel ($P < 0,0001$). Ook het seizoen op tijdstip 6 of 12 maanden was van invloed ($P = 0,0099$), maar dit effect viel weg indien alleen naar de vitamine D-groep werd gekeken ($P = 0,43$). Een relatie tussen de spiegel en het geslacht of de leeftijd werd niet gevonden.

De 1,25(OH)₂D-spiegel werd significant beïnvloed door de leeftijd ($P = 0,0008$), het geslacht ($P = 0,0315$) en de 1,25(OH)₂D-spiegel op tijdstip 0 ($P < 0,0001$). Er werd geen relatie met de BMI gevonden.

Beschouwing

Een hoge BMI is geassocieerd met significant lagere 25(OH)D-spiegels na 6 en 12 maanden suppletie met 2000 IE/dag colecalciferol. Hypercalciëmie is na suppletie van colecalciferol niet ontstaan in dit onderzoek. Spiegels tot 225 nmol/L worden beschouwd als veilig [10]. De hoogste spiegel in deze studie was 154 nmol/L. Met de gekozen dosering is in dit onderzoek een 25(OH)D-spiegel > 75 nmol/L nagestreefd. Bij mensen die therapietrouw waren, werd dit bij 94% van de deelnemers ($n = 35$) behaald.

De Gezondheidsraad adviseert een 25(OH)D-spiegel van minimaal 30 nmol/L aan te houden en 50 nmol/L bij een leeftijd boven 70 jaar [5]. Hij geeft ook aan dat voor hogere streefspiegels nog onvoldoende bewijs is, maar uit veel observationele studies komt een spiegel boven 75 nmol/L of zelfs 100 nmol/L naar voren als optimaal [10, 11]. Het lijkt voor de hand te liggen dat met de veel gebruikte dosering van 800 IE/dag de minimumgrens van 50 nmol/L niet wordt gehaald bij mensen met een hoge BMI indien de 25(OH)D-spiegel laag is vóór het starten van suppletie.

Wanneer mensen met een hoge BMI werden blootgesteld aan UVB-licht, blijkt de 25(OH)D-spiegel significant lager te zijn dan bij mensen met een normale BMI [12]. Deze relatie is waarschijnlijk multifactorieel. Verminderde productie van vitamine D door de huid, verdunning door een groter verdelingsvolume en een hogere opslagcapaciteit van vetweefsel kunnen hieraan bijdragen [4, 12, 13].

Bij postmenopauzale vrouwen met een vitamine D-deficiëntie werd na een jaar suppletie met verschillende doseringen colecalciferol een significant lagere 25(OH)D-spiegel gezien bij hoge (-12 nmol/L) en zeer hoge BMI (-18 nmol/L) vergeleken met een BMI < 25 kg/m². Dit komt overeen met onze resultaten. Naast een verschil in de uiteindelijke spiegel zagen wij ook een minder sterke stijging ten opzicht van de uitgangswaarde bij mensen met een hoge BMI. De invloed van seizoen werd net als in onze studie na suppletie met vitamine D opgeheven. Hierbij gaven de onderzoekers aan dat dit betekent dat de 25(OH)D-spiegel niet onbeperkt zal

toenemen, maar dat de hoogte van de spiegel gelimiteerd is door een regulatiemechanisme [14].

In eerder onderzoek is een relatie gezien tussen de hoeveelheid lichaamsvet en de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -spiegel [15]. In onze studie werd een dergelijke relatie met de BMI niet aangetoond. Het parathyroïd hormoon (PTH) bevordert de omzetting van $25(\text{OH})\text{D}$ naar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, waarna $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ de vrijgifte van PTH remt. Zo houdt het de eigen spiegel constant. De $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -spiegel is dan ook geen weergave van de vitamine D-status [8].

Een sterk punt van dit onderzoek is de lange suppletieperiode van een jaar, met een adequate dosering bij mensen met een lage $25(\text{OH})\text{D}$ -spiegel. In eerder onderzoek is deze opzet niet gebruikt [6, 7, 15, 16]. Een beperking van deze studie is dat deze niet is opgezet om de relatie tussen BMI en $25(\text{OH})\text{D}$ -spiegels te onderzoeken. Mogelijk hebben patiënten die verwezen zijn naar de internist, meer comorbiditeiten met invloed op de $25(\text{OH})\text{D}$ -spiegel. Daarnaast is de BMI slechts één keer vastgesteld (tijdspit 0). De verwachting is dat het gewicht tijdens dat jaar niet sterk gewijzigd is en dat dit dus geen invloed heeft op de uitkomsten.

Deze studie laat zien dat suppletie met 2000 IE/dag colecalfiferol bij mensen met een lage $25(\text{OH})\text{D}$ -spiegel gedurende een langere periode adequate vitamine D-spiegels worden bereikt, ook bij mensen met een hoge BMI. Bij mensen met een hoge BMI waren de spiegels na suppletie wel lager dan bij een normale BMI. Mogelijk is in deze groep de standaarddosering van 800 IE/dag onvoldoende om een streefspiegel van meer dan 50 nmol/L te bereiken.

Literatuur

- 1 Boonman-de Winter LJM, Albersen A, Mohrmann K, Bakx-van Baal CMAC, Meijer Timmerman Thijssen DW, Bressers JPHM. Hoge prevalentie van vitamine D-deficiëntie in Zuidwest-Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2015;159:A8167.
- 2 Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007 mei;49(5):1063-9.
- 3 Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*. 2013 jun 1;5(3):331-47.
- 4 Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 sep;72(3):690-3.
- 5 Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D [Nr. 2012/15]. Den Haag: Gezondheidsraad; 2012 sep 26. www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201215vitamineD.pdf.
- 6 Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med*. 2009 nov;122(11):1056-60.
- 7 Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*. 2014 nov 5;9(11):e111265.
- 8 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 jul;96(7):1911-30.
- 9 Cashman KD, Kiely M. Towards prevention of vitamin D deficiency and beyond: knowledge gaps and research needs in vitamin D nutrition and public health. *Br J Nutr*. 2011 dec;106(11):1617-27.
- 10 Heaney RP. Health is better at serum $25(\text{OH})\text{D}$ above 30ng/mL. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 jul;136:224-8.
- 11 Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 mei;79(5):820-5.
- 12 Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015 mei;74(2):115-24.
- 13 Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int*. 1988 okt;43(4):199-201.
- 14 Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 mrt 20;156(6):425-37.
- 15 Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum $25(\text{OH})\text{D}$ in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 jul;136:195-200.
- 16 Blum M, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults. *J Am Coll Nutr*. 2008 apr;27(2):274-9.