

Uit onderzoek blijkt dat vitamine D een rol speelt in de preventie en behandeling van diabetes

MEER AANDACHT VOOR VITAMINE D

De laatste jaren zijn steeds meer studies verschenen over de rol van vitamine D in de preventie en behandeling van diabetes mellitus. Wat is hierover op dit moment bekend? En kunt u hier in de praktijk al iets mee? De huidige onderzoeksresultaten rechtvaardigen meer aandacht voor de vitamine-D-status van diabetespatiënten en het streven naar een vitamine-D-status van > 75 nmol/l.

*Manon Verheul-Koot,
diëtist en eigenaar van
VoedingOnline, Zegveld*

Vitamine D is een vetoplosbaar vitamine dat vooral bekend is vanwege zijn rol in de ontwikkeling en het behoud van sterke botten. De afgelopen 20 jaar is echter gebleken dat veel lichaamscellen vitamine-D-receptoren hebben en dat vitamine D daardoor op meer plaatsen in het lichaam belangrijke functies vervult. Zo hebben bijvoorbeeld ook de pancreascellen die insuline uitscheiden een vitamine-D-receptor en speelt vitamine D een rol bij het in stand houden van de weerstand en in de preventie van hart- en vaatziekten. Deze functies zijn juist ook in de preventie en behandeling van diabetes van belang. Vitamine D krijgen wij deels binnen via de voeding. Goede bronnen zijn vette vis en halvarine, margarine en bak- en braadproducten die in Nederland met vitamine D zijn verrijkt. De belangrijkste bron van vitamine D is echter het zonlicht. Vitamine D wordt onder invloed van zonlicht in de huid aangemaakt. Het probleem daarmee is dat in Nederland de zonkracht alleen tussen april en oktober (en dan met name tussen 10.00 en 15.00 uur) voldoende sterk is voor de vitamine-D-aanmaak. Steeds meer mensen mijden echter de zon uit angst voor huidkanker en huidveroudering, terwijl voor een optimale vitamine-D-status juist een 'verstandig' zongebruik belangrijk is.

Preventie van diabetes mellitus type 1 Zuigelingen en jonge kinderen

Vitamine D speelt waarschijnlijk een rol in het ontstaan van verschillende auto-immuunziekten, waaronder ook diabetes type 1. In landen met een lagere zonblootstelling komt meer diabetes type 1 voor.¹ Vitamine-D-suppletie bij jonge dieren leidt tot een verminderd risico op het ontwikkelen van diabe-

tes type 1. Ook in humane studies is een dergelijk effect naar voren gekomen. In een prospectieve cohortstudie in Finland zijn kinderen die in 1966 zijn geboren gedurende 30 jaar gevolgd. De kinderen die gedurende het eerste jaar vitamine-D-suppletie ontvingen, hadden een significant lager risico op het ontwikkelen van diabetes type 1 dan de kinderen die geen of onregelmatig vitamine-D-suppletie ontvingen.² Andere studies bevestigen deze resultaten en vragen aandacht voor vitamine-D-suppletie aan zuigelingen en jonge kinderen. In Nederland adviseert de Gezondheidsraad om kinderen van 0-4 jaar dagelijks 10 µg vitamine D per dag te suppleren, waardoor deze groep waarschijnlijk voldoende vitamine D binnen krijgt.

Oudere kinderen en adolescenten

Ook de vitamine-D-status van kinderen ouder dan 4 jaar en adolescenten lijkt invloed te hebben op het ontstaan van diabetes type 1. De incidentie van diabetes type 1 blijkt namelijk samen te hangen met de seizoenen. De incidentie van diabetes type 1 piekt tijdens de pubertijd. Tijdens de pubertijd treedt een verhoogde groei op, waardoor de vitamine-D-behoefte toeneemt. Kinderen en adolescenten bij wie diabetes type 1 wordt vastgesteld, hebben een lage vitamine-D-status. Een goede vitamine-D-status bij kinderen en adolescenten lijkt daarom van belang ter preventie van diabetes type 1, alhoewel meer onderzoek hiernaar nodig is.

Voor kinderen vanaf 4 jaar en adolescenten geldt in Nederland geen vitamine-D-suppletieadvies. Dit in tegenstelling tot Amerika waar de *American Academy of Pediatrics* aan kinderen van 0-18 jaar suppletie met 10 µg vitamine D adviseert. Ook de in 2010 verschenen Amerikaanse vitamine-D-



Pro vitamine D

Marc Vervloet, internist-nefroloog,
VU medisch centrum, Amsterdam

Vitamine-D-spiegels, vooral het niet-actieve 25-hydroxycholecalciferol, zijn bij een groot deel van de Nederlandse bevolking laag, en vooral bij een aantal subgroepen, zoals ouderen, patiënten met verminderde nierfunctie, patiënten met veel comorbiditeit, en bij mensen met diabetes mellitus. De oorzaken daarvoor zijn de nauwelijks toereikende blootstelling aan zonlicht en de beperkte beschikbaarheid van vitamine D uit de voeding. Daarnaast is er een aantal situaties waarbij ofwel het verlies van vitamine D is toegenomen, zoals bij eiwitverlies in de urine, ofwel er meer vitamine D wordt afgebroken, zoals voorkomt bij vroege stadia van verminderde nierfunctie. Juist bij mensen met diabetes mellitus is er vaak sprake van een combinatie van deze factoren.

Vele grote studies hebben laten zien dat een aantal complicaties vaker voorkomt bij mensen met lagere spiegels van 25-hydroxycholecalciferol. Dit betreft zowel cardiovasculaire complicaties, zoals het optreden van myocardinfarct, hartfalen (decompensatio cordis) en het optreden van arteriële insufficiëntie van de benen (etalagebenen ofwel claudicatio intermittens), maar ook aandoeningen als infecties, sommige kwaadaardige aandoeningen en botfracturen. Daarnaast bestaan er veel studies die op cellulair niveau aanwijzingen geven hoe vitamine D gunstige effecten kan hebben. Het blijkt namelijk dat vitamine D invloed heeft op de celkern, waar het een groot aantal genen regelt, die van invloed zijn op vele metabole processen.

Om te kunnen besluiten of een voedingssupplement, in dit geval cholecalciferol, zou moeten worden geadviseerd, kan een afweging worden gemaakt tussen de bewijskracht voor een voordeel van het supplement tegenover de mogelijke nadelen daarvan. De argumenten voor het gebruik van vitamine D zijn de bovengenoemde gunstige epidemiologische gegevens en de duidelijke biologische mechanismen die dat gunstige effect kunnen verklaren. Het definitieve bewijs voor een gunstig effect ontbreekt echter, namelijk het in de tijd vergelijken van twee groepen diabetespatiënten die wel of juist niet cholecalciferol kregen. Omdat het optreden van ongunstige effecten van cholecalciferol (hypercalciëmie) echter zo zeldzaam is, is het voorschrijven van cholecalciferol aan het merendeel van de mensen met diabetes uitstekend te rechtvaardigen.

aanbevelingen gaan uit van totaal 15 µg vitamine D per dag voor kinderen vanaf 1 jaar. De vraag is of ook meer vitamine D aan Nederlandse kinderen en adolescenten geadviseerd zou moeten worden en of dit van belang is ter preventie van diabetes type 1.

Preventie van diabetes mellitus type 2

De laatste jaren is ook meer onderzoek gedaan naar een mogelijk verband tussen de vitamine-D-status en het risico op het krijgen van diabetes type 2, omdat een vitamine-D-deficiëntie mogelijk kan bijdragen tot het functieverlies van bètacellen in de pancreas, insulineresistentie en ontstekingen.

Uit onderzoek blijkt dat een lage vitamine-D-status (serum 25(OH)D < 75 nmol/l) geassocieerd is met een verhoogd nuchter plasmaglucozegehalte, verminderde glucosetolerantie, verminderde insulineresistentie en verminderde insulinesensitiviteit. Verder blijkt dat kinderen en volwassenen met obesitas een lagere vitamine-D-status in het bloed hebben, omdat vitamine D in het vetweefsel wordt opgeslagen.

Uit dierexperimentele studies blijkt dat vitamine-D- en calciumsuppletie de pancreasbètacelfunctie en de perifere insulinesensitiviteit verbetert. In een prospectieve studie (*Nurses' Health Study*) bij 83.779 vrouwen werd gedurende 20 jaar gekeken naar het optreden van diabetes type 2. Vrouwen met een dagelijkse inname van > 20 µg vitamine D en > 1.200 mg calcium hadden 33% minder kans op diabetes type 2 dan vrouwen met een vitamine-D-inname van < 10 µg vitamine D en < 600 mg calcium per dag.³

Op dit moment wordt veel aandacht besteedt aan risicopatiënten (pre-diabetes). In de literatuur wordt aangegeven dat



het bij patiënten met pre-diabetes verstandig lijkt te streven naar een optimale vitamine-D-status (serum 25(OH)D > 75 nmol/l) ter preventie van diabetes type 2. Een eerste studie bij patiënten met pre-diabetes laat zien dat vitamine-D-suppletie leidt tot een verbeterde insulinegevoeligheid.⁴

Behandeling van diabetes mellitus

Bij de Nederlandse bevolking komt een lage vitamine-D-status frequent voor. Bij patiënten met diabetes type 1 en type 2 wordt echter vaker een vitamine-D-deficiëntie gezien.

Diabetes mellitus type 1

Kinderen met diabetes type 1 en een lage vitamine-D-status hebben een hogere insulinebehoefte en een verminderde insulinesensitiviteit.⁵ Ketoacidose beïnvloedt de vitamine-D-status en andersom. Zo heeft ketoacidose een negatief effect op de vitamine-D-status en is een adequate vitamine-D-status van belang in de preventie van ketoacidose.⁶

Daarnaast blijkt dat patiënten met diabetes type 1 en complicaties (zoals diabetische retinopathie) een lagere vitamine-D-status hebben dan patiënten zonder complicaties. Mensen met diabetes type 1 hebben een lagere botmineraaldichtheid en een verhoogd botfractuurrisico dan controlepersonen. Hiervoor zijn meerdere factoren aan te wijzen, maar aandacht voor de vitamine-D-status lijkt om deze reden eveneens gewenst, ook gezien het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij mensen met diabetes type 1.

Diabetes mellitus type 2

Gegevens uit humane studies suggereren dat een lage vitamine-D-status een negatief effect heeft op de insulinesecretie en de glucosetolerantie van patiënten met diabetes type 2. Patiënten met diabetes type 2 lopen over het algemeen meer risico op het ontwikkelen van een vitamine-D-deficiëntie, omdat

het vaak personen met overgewicht en een hogere leeftijd betreft. Verder verhoogt diabetische nefropathie het risico op een vitamine-D-deficiëntie. Ook bij patiënten met diabetes type 2 blijkt dat patiënten met complicaties (zoals microvasculaire complicaties en perifere neuropathie) een lagere vitamine-D-status hebben dan patiënten zonder complicaties. Recente onderzoeken geven aan dat suppletie met vitamine D en calcium bij patiënten met diabetes type 2 kunnen leiden tot een betere glucoseregulatie en een vermindering van de ontstekingsmarkers.⁷

Patiënten met diabetes type 2 hebben niet een lagere botmineraaldichtheid, zoals patiënten met diabetes type 1. Toch zijn de botten van patiënten met diabetes type 2 wel breekbaarder dan van controlepersonen. Ook is het risico om te vallen bij patiënten met diabetes type 2 verhoogd, waardoor zij een verhoogd botfractuurrisico hebben. Het verhoogde valrisico wordt veroorzaakt door visuele beperkingen, neuropathie, voetproblemen en een versnelde cognitieve achteruitgang. Daarnaast hebben patiënten met diabetes type 2 meer kans op hart- en vaatziekten en een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit. Verschillende studies geven aan dat vitamine-D-suppletie aan patiënten met diabetes type 2 het risico op hart- en vaatziekten mogelijk kan verlagen door een verlaging van de bloeddruk, gunstige effecten op de bloedvaatwanden, remming van de vorming van schuimcellen en een verminderde opname van cholesterol in de macrofagen.⁷ Gezien de positieve effecten van vitamine D op het glucosemetabolisme en ter preventie van botfracturen en hart- en vaatziekten, is het belangrijk te zorgen voor een adequate vitamine-D-status bij patiënten met diabetes type 2.

Bepaling van vitamine-D-status

De vitamine-D-status wordt over het algemeen in het bloedserum bepaald als 25(OH)D. Dit geeft een goede maat voor de

Contra vitamine D

Bert-Jan Potter van Loon, internist,
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam

Vitamine D is van oudsher geassocieerd met botsterkte en er zijn vele studies gedaan naar suppletie van vitamine D bij met name mensen met osteoporose. Uit die studies, samengevat in een Cochrane meta-analyse uit 2009, komt naar voren, dat als vitamine D tezamen wordt gegeven met calcium, er een reductie is van fractures, en als vitamine D wordt gegeven zonder calcium er geen reductie is van fractures.

De laatste jaren is er steeds meer literatuur over de 'extraskeletale' effecten van vitamine D, naar aanleiding van het feit dat vele cellen receptoren hebben voor vitamine D, zoals hersencellen, prostaatcellen, borstklieren en colonepitheel; sommige weefsels hebben ook het enzym 25-OH-lase, waarmee vitamine D actief kan worden gemaakt. Verlaagde spiegels vitamine D zijn geassocieerd met meer hart- en vaatziekten, meer tumoren en een kortere overleving. En, *last but not least*, ook met insulineresistentie en een grotere kans op het krijgen van diabetes type 2. Als zo veel cellen een vitamine-D-receptor hebben en zo veel cellen het kunnen activeren, en een tekort eraan gepaard gaat met gezondheidsrisico's, dan lijkt de eenvoudige oplossing inderdaad suppleren totdat je goed spiegels hebt. Maar is er een onderzoek waarmee is aangetoond dat je van innemen van vitamine D ouder wordt, minder hart- en vaatziekten krijgt, minder kanker krijgt of minder kans hebt om diabetes te krijgen? Nee, dat is er niet.

In deze tijd van gepaste zorg en *evidence-based medicine* moet een behandelaar goed nadenken welk medicament een patiënt krijgt voorgeschreven, zeker een patiënt die vele medicamenten moet nemen, want de kans is groot dat de patiënt een ander middel (waarvan wel bewijs is dat het ziektelast vermindert) hiervoor laat staan.



Referenties

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Rosen CJ, et al. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-54.

vitamine-D-status van de patiënt. In de preventie en behandeling van diabetes wordt geadviseerd te streven naar een vitamine-D-status van > 75 nmol/l. Een adequate vitamine-D-status zou liggen tussen 75-125 nmol/l. Voor vitamine D geldt niet hoe meer hoe beter. Bij een vitamine-D-status van > 220 nmol/l neemt het risico op een vitamine-D-intoxicatie toe. Het bepalen van de vitamine-D-status is een reguliere bepaling voor huisartsen- en ziekenhuislaboratoria en kost ongeveer € 10,- per bepaling.

Verhoging van vitamine-D-status

Een lage vitamine-D-status kan worden verhoogd door van april tot oktober verstandig gebruik te maken van de zon. Regelmatige korte zomblootstelling is beter dan de hele dag in de

Mensen met diabetes type 1 hebben een lagere botmineraaldichtheid en verhoogd botfractuurrisico

zon 'bakken' en de huid laten verbranden. Zonnebrandcrèmes met een beschermingsfactor van 8 of hoger verlagen de vitamine-D-aanmaak in de huid met > 95%. Bij korte zomblootstelling is het daarom beter geen zonnebrandcrème te gebruiken. Uit de voeding wordt ongeveer 3 µg vitamine D per dag gehaald. Dit is in de maanden van oktober tot april onvoldoende om in de vitamine-D-behoefte te voorzien en de vitamine-D-status op > 75 nmol/l te houden. Hiervoor is in deze maanden vitamine-D-suppletie nodig. ◀

Voor meer informatie over vitamine D wordt verwezen naar het e-book 'Alles over Vitamine D' en de 'E-learning module Vitamine D' van VoedingOnline (www.voedingonline.nl).



Referenties

1. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rate of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51:1391-8.
2. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
3. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
4. Nazarian S, St. Peter JV, Boston RC, et al. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl Res* 2011;158:276-81.
5. Thnc O, Cetinkaya S, Kizilgün M, et al. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:1037-41.
6. Huynh T, Greer RM, Nyunt O, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2009;10:38-43.
7. Verheul-Koot MA. Alles over vitamine D. Zegveld: VoedingOnline, 2012.