

Verbeteren vitamine D en omega 3-vetzuren het lichamelijk prestatievermogen?

Referentie

Chou SH, Cook NR, Kotler G, et al. Effects of supplemental vitamin D3, omega-3 fatty acids on physical performance measures in the VITamin D and OmegA-3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;110:e44-e53. DOI: 10.1210/clinem/dgae150

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Verbeteren supplementen met vitamine D of omega 3-vetzuren versus placebo het fysieke prestatievermogen bij gezonde volwassenen?

Achtergrond

Sinds de cruciale rol van vitamine D bij rachitis en osteomalacie meer dan een eeuw geleden werd opgehelderd, blijft men aan vitamine D een belangrijk therapeutisch potentieel toedichten voor de preventie en de behandeling van heel wat medische aandoeningen (1). Meer dan de helft van de wereldbevolking heeft lage vitamine D-bloedspiegels, vooral tijdens de wintermaanden (1). Zowel voor de suppletie van vitamine D als van omega 3-vetzuren bestaan er echter tegenstrijdige gegevens over hun effect op het fysieke prestatievermogen. In Minerva bespraken we in 2020 een methodologisch correct opgezette multicenter dubbelblinde RCT met factorieel opzet die aantoonde dat vitamine D3, omega 3-vetzuren na 3 jaar geen effect hadden op het fysieke prestatievermogen, de cognitieve functie en de incidentie van niet-vertebrale fracturen bij gezonde personen van 70 jaar en ouder (2,3). Ongeveer gelijktijdig werd een andere grootschalige dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie opgezet die het effect van vitamine D en omega 3-vetzuren onderzocht voor de primaire preventie van kanker en cardiovasculaire aandoeningen (4-7). Een substudie van deze VITamin D and OmegA-3 trial (VITAL) onderzocht ook het effect van vitamine D en/of omega 3-vetzuren op het fysieke prestatievermogen (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- in de oorspronkelijke VITAL-studie rekruteerde men vanaf 2012 via een grote commerciële mailinglijst, een abonneelijst voor tijdschriften, advertenties in kranten en tijdschriften, mannen ≥ 50 jaar en vrouwen ≥ 55 jaar, in 50 staten van de Verenigde Staten; personen met een voorgeschiedenis van kanker of cardiovasculaire ziekte, hypercalciëmie, hypo- of hyperparathyreoïdie, nierfalen, ernstige leverziekte, sarcoïdose of een andere granulomateuze ziekte, een andere ernstige ziekte, allergie voor soja of vis, werden uitgesloten; uiteindelijk includeerde men 25 871 personen met een gemiddelde leeftijd van 67,1 (SD 7,1) jaar, waarvan 50,6% vrouwen en 20% met een zwarte huidskleur; de gemiddelde BMI bedroeg 28 kg/m² en 42,6% nam reeds supplementen met <800 IU vitamine D
- een subgroep van 1 054 deelnemers ging tussen januari 2012 en maart 2014 in op de uitnodiging voor een bezoek aan het Harvard Catalyst Clinical and Translational Science Center (CTSC) in Boston voor een antropomorfe meting, een bloedafname en fysieke testen; de gemiddelde leeftijd van deze subgroep was 64,9 (SD 6,5) jaar, 48,9% was vrouw en 8,5% was zwart; de gemiddelde concentratie van 25-hydroxyvitamine D (calcitriol) in het bloed bedroeg 28,1 \pm 9 ng/ml en de gemiddelde **omega 3-index** bedroeg 2,9%.

Studieopzet

Een substudie van de VITAL-studie, een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 2x2 factorial design:

- deelnemers kregen supplementen met vitamine D (2000 IU/dag) en/of omega 3-vetzuren (1 g/dag bestaande uit 840 mg marine omega 3-vetzuren, waarvan 460 mg EPA en 380 mg DHA) volgens een 2x2 factorial design; er waren uiteindelijk 4 studiearmen: vitamine D plus omega 3; vitamine D plus placebo; placebo plus omega 3; placebo plus placebo; en in elke studiearm zaten ongeveer 6 400 deelnemers
- er was een run-inperiode van 3 maanden gepland waarbij men minstens twee derde van de placebotabletten moest innemen en zowel tijdens deze run-inperiode als tijdens de interventieperiode mochten de deelnemers dagelijks niet meer dan 800 IU vitamine D en 1200 mg calcium via supplementen en geen supplementen met visolie innemen
- in de substudie waren er ongeveer 250 deelnemers per studiearm.

Uitkomstmeting

- verschil tussen inname van vitamine D of omega 3 versus placebo op vlak van verandering van fysiek prestatievermogen na twee jaar follow-up: grijpkracht (gemeten met een digitale handdynamometer), Timed Up and Go (TUG)-test, wandelsnelheid, staand evenwicht en chair stand test (aantal keren herhaald opstaan uit zetel en terug gaan zitten); gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- respectievelijk 92% en 67% nam deel aan de follow-up na 2 en 4 jaar
- na 2 jaar was de concentratie 25-OH vitamine D gestegen van $27,6 \pm 0,40$ ng/ml naar $40,0 \pm 0,41$ ng/ml in de groep met vitamine D-suppletie zonder verandering van de concentratie in de groep zonder vitamine D-suppletie; ook de omega 3-index steeg van 2,97% naar 4,32% in de groep die omega 3 nam zonder verandering in de andere groep zonder suppletie van omega 3
- zowel in de groep die vitamine D kreeg, de groep die omega 3 kreeg als de placebogroep zag men een gelijkaardige minimale afname van de wandelsnelheid en de TUG-test; er was tussen de groepen geen verschil in verandering van grijpkracht, tijd staand evenwicht kunnen houden en resultaat van de chair stand test
- de resultaten varieerden niet naargelang geslacht, leeftijd, BMI, consumptie van vette vis en omega 3-index bij baseline (laatste alleen van toepassing op de vergelijking tussen omega 3-suppletie en placebo)
- voor de combinatie van omega 3- en vitamine D-suppletie zag men wel minder verval in wandelsnelheid versus placebo ($-0,04 \pm 0,01$ m/s versus $-0,08 \pm 0,01$ m/s; $p=0,02$)
- voor de TUG-test zag men een statistisch significante toename met vitamine D versus placebo wanneer de mediane vitamine D-concentratie bij aanvang mediaan ≥ 28 ng/ml bedroeg ($p=0,01$); voor de andere testen zag men geen statistisch significant verband tussen de mediane vitamine D-concentratie bij aanvang enerzijds en het effect van vitamine D versus placebo anderzijds.

Besluit van de auteurs

Noch supplementen met vitamine D3, noch supplementen met omega 3-vetzuren verbeterden na 2 jaar het fysiek prestatievermogen in een gezonde volwassen populatie.

Financiering van de studie

National Institute of Arthritis Musculoskeletal and Skin Diseases/National Institutes of Health.

Belangenvermenging van de auteurs

Eén auteur rapporteerde financiële en materiële banden met Pharmavite.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie werd uitgevoerd door een Catalyst Clinical and Translational Science Center (CTSC). Dergelijk onderzoekscentrum is er in eerste instantie op gericht om fundamentele wetenschappelijke bevindingen sneller en effectiever om te zetten (te katalyseren) naar innovatieve (diagnostische) technieken en behandelingen in de gezondheidszorg. Ze ondersteunen dus het translationeel onderzoek door de samenwerking tussen onderzoekers te faciliteren: gedeelde onderzoeksfaciliteiten, databanken en statistische of methodologische ondersteuning. Bovendien wordt ook vaak de bredere gemeenschap betrokken bij het opstellen van relevante onderzoeksvragen en mogelijk is dat meteen ook de reden waarom deze substudie werd uitgevoerd. Een commercieel belang kunnen we zeker niet uitsluiten want, alhoewel de studie gefinancierd werd door universitaire en overheidsinstellingen, had één auteur financiële banden met Pharmavite (een Amerikaans vitamine-en supplementenbedrijf).

Omdat men in de oorspronkelijke VITAL-studie niet randomiseerde per staat, kunnen we ons afvragen in hoeverre de randomisatie bewaard bleef in de hier besproken substudie. De onderzoekers gebruikten wel verschillende statistische toetsen om te evalueren of er verschillen waren tussen de gerandomiseerde groepen in de substudie. Noch tussen de groepen die vitamine D versus geen vitamine D-supplementen innamen, noch tussen de groepen die omega 3 versus geen omega 3-supplementen innamen was er een verschil in basiskarakteristieken. Het tweede probleem is dat de power van de oorspronkelijke studie niet afgestemd was op deze substudie, die we in se als een subgroepanalyse van de grotere VITAL-studie kunnen beschouwen (9). De steekproefgrootte van de oorspronkelijke VITAL-studie was berekend om met een power van 80 tot 90%, na een mediane follow-up van 5 jaar met vitamine D of met omega 3 een relatieve risicoreductie van 15% in kankerincidentie en van 20% in een samengesteld eindpunt van myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire mortaliteit aan te tonen. Omdat er voor de uitkomstmaten van de substudie geen aparte powerberekening werd uitgevoerd, moeten we alle resultaten met de nodige voorzichtigheid interpreteren. Het feit dat de TUG-test pas tijdens de inclusiefase van de oorspronkelijke studie werd toegevoegd en er daarom voor heel wat deelnemers resultaten van deze test ontbraken komt de power uiteraard ook niet ten goede.

Bespreking van de resultaten

De oorspronkelijke VITAL-studie kon geen statistisch significante daling aantonen, noch in kankerincidentie, noch in voorkomen van een samengesteld cardiovasculair eindpunt aantonen (6,7). In de hier besproken substudie zag men na 2 jaar geen verbetering van het fysiek prestatievermogen, noch met vitamine D-, noch met omega 3-suppletie in vergelijking met een placebogroep. Ook na 4 jaar zag men geen verschil tussen beide groepen. Deze bevinding komt overeen met het resultaat van de DO-HEALTH-RCT (3,4). Het ging in de VITAL-studie om een gezonde volwassen populatie van middelbare leeftijd met een gemiddelde vitamine D-concentratie in het bloed van 28 ng/ml. Om de invloed van de vitamine D-concentratie bij aanvang op de resultaten na te gaan, vergeleek men een mediane baseline concentratie van <28 ng/ml met ≥ 28 ng/ml. De vraag is echter of men 28 ng/ml als afkappunt voor een tekort mag beschouwen. Een eerdere studie die geen statistisch significant modererend effect van de vitamine D-spiegel bij baseline op de incidentie van fractures tussen vitamine D en placebo kon aantonen, gebruikte behalve <30 ng/ml, ook <12 ng/ml en <20 ng/ml als afkapwaarden voor een tekort (10). We kunnen ons dan ook terecht de vraag stellen of het niet klinisch relevanter was geweest om het effect van vitamine D-suppletie te onderzoeken bij patiënten met een ernstig vitamine D-tekort (<12 ng/ml) dan opnieuw een effect te willen aantonen bij gezonde volwassenen zonder duidelijk tekort (1). Bij de interpretatie van de resultaten mogen we evenmin uit het oog verliezen dat de deelnemers in de substudie gemiddeld 2 jaar jonger waren en dat men ongeveer 10% minder personen met een donkere huidskleur includeerde. De oorspronkelijke onderzoekers van de VITAL-studie hadden immers een inclusie van 20% personen met een donkere huidskleur vooropgesteld omdat in deze populatie vaker vitamine D-tekorten optreden (4,5).

Los van het feit dat men met vitamine D geen winst kon aantonen, kunnen we ons misschien ook afvragen of het in deze studiepopulatie wel gezond was om extra vitamine D in te nemen. Vergeet niet dat 46% van de deelnemers in de placebogroep en 44% in de interventiegroep reeds dagelijks vitamine D-supplementen innam bovenop de studiemedicatie. Vitamine D-suppletie bleek de TUG-tijden te verslechteren bij personen met een baseline vitamine D-concentratie die hoger was dan de mediane concentratie ($p=0,01$). Dat zag men niet bij personen met een lagere vitamine D-concentratie bij baseline ($p=0,003$ voor de interactie). Voor grijpkracht bij vrouwen stelde men net het omgekeerde vast ($p=0,003$ voor de interactie). Alhoewel deze bevindingen op toeval kunnen berusten vragen ze toch om waakzaam te blijven. Ook in de DO-HEALTH-studie zag men immers dat de functies van de onderste ledematen na 1 jaar (niet na 2 en 3 jaar) achteruit gingen in de vitamine D-groep. Verder onderzoek naar de ongewenste effecten van een ‘overdosis’ vitamine D is dus minstens even nuttig.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Eetexpert raadt geen algemene suppletie met vitamine D aan. In sommige omstandigheden zoals bij anorexia nervosa of na bariatrische heekunde zijn supplementen met vitamine D wel aanbevolen (11). Ook bij kwetsbare ouderen (met een verhoogd valrisico) is systematische toediening van 800 IU vitamine D-supplementen en 1 500 mg calcium (via voeding en supplementen) aanbevolen (12). Een bepaling van de vitamine D-spiegel (en zo nodig suppletie met vitamine D) is geïndiceerd bij personen die weinig aan zonlicht zijn blootgesteld, zoals bij ouderen en personen die in een verzorgingsinstelling verblijven. Ook bij vermoeden van osteomalacie of rachitis, bij chronisch gebruik van anti-epileptica is een bepaling van de vitamine D-concentratie verantwoord (13). De strikte afbakening van een ‘normale’ versus een ‘deficiënte’ vitamine D-concentratie is echter nog onduidelijk.

Besluit van Minerva

Deze substudie van een grootschalige dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 2x2 factorial design toont aan dat noch vitamine D, noch omega 3-vetzuren een positief effect hebben op het fysieke prestatievermogen bij gezonde 65-jarigen waarvan de kleine helft reeds vitamine D-supplementen innam en waarbij de initiële vitamine D-concentratie in het bloed gemiddeld ongeveer 28 ng/ml bedroeg. We kunnen ons bovendien ook vragen stellen bij de methodologische waarde van deze substudie waarvoor geen aparte steekproefgrootte berekend werd.

Referenties: zie website