



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The influence of vitamin D and osteoporosis on fracture healing

Gorter, E.A.

Citation

Gorter, E. A. (2022, November 9). *The influence of vitamin D and osteoporosis on fracture healing*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3485534>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3485534>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

13

Nederlandse samenvatting

E.A. Gorter

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 behelst een introductie en overzicht van dit proefschrift met als doel te onderzoeken wat het effect is van vitamine D deficiëntie en osteoporose op fractuurgenezing. Het eerste deel van het proefschrift gaat over vitamine D en het tweede deel focust zich op osteoporose.

Een uitgebreide literatuuronderzoek naar de rol van vitamine D in fractuurgenezing vormt **hoofdstuk 2**. Op basis van diermodellen kan geconcludeerd worden dat vitamine D betrokken gedurende het gehele complexe proces van fractuurgenezing betrokken is. Het heeft namelijk invloed op cellen, cytokines, groeifactoren, osteoblasten, osteoclasten en door de invloed op het proces van mineralisatie. Echter en exacte rol van vitamine D gedurende het proces van fractuurgenezing is nog niet volledig opgehelderd. Ondanks bovenstaande bevindingen en potentiële effect van suppletie, zijn klinische studies naar het effect van vitamine D deficiëntie of suppletie op fractuurgenezing schaars en bovenal inconclusief.

Hoewel de prevalentie van vitamine D deficiëntie in de algemene populatie redelijk bekend is, gaat dit niet op voor de deze cijfers voor een fractuurpopulatie. Om deze cijfers, en risicofactoren voor een vitamine D deficiëntie, inzichtelijk te krijgen in een fractuur populatie is de D-trial verricht. Dit is in opzet een cross-sectioneel onderzoek onder kinderen en volwassenen die conservatief behandeld werden aan een fractuur in arm of been. De resultaten van deze studie worden weergegeven in **Hoofdstuk 3 en 4**.

In **Hoofdstuk 3** wordt de prevalentie en risicofactoren op een vitamine D deficiëntie in een volwassen populatie besproken. In een kalender jaar zijn 327 volwassenen geïncludeerd, daarvan had 71% een suboptimale vitamine D status (calcidiol < 75nmol/L), 40% een deficiëntie (calcidiol < 50 nmol/L) en 11% een ernstige deficiëntie (calcidiol < 25 nmol/L). De gevonden prevalentie van vitamine D deficiëntie in onze populatie was vergelijkbaar met cijfers van de Nederlandse bevolking (43%-71%). Met een multivariate regressie analyse Roken werd aangetoond dat in onze populatie roken en seizoen (winter en voorjaar) een onafhankelijke risico factor was voor een vitamine D deficiëntie. In geval van een ernstige deficiëntie was die roken, winter en een niet-Kaukasische huidtype. Roken is in het kader van fractuurgenezing ook een risicofactor voor vertraagde genezing dan wel uitblijvende fractuurgenezing. In totaal werden 187 kinderen geïncludeerd voor de D-trial waarvan 34% een vitamine D deficiëntie had (**Hoofdstuk 4**). Bij kinderen onder de 10 jaar was dit 16%, tussen de 10-16 jaar 46% en in de leeftijdscategorie 16-18 jaar was 41% vitamine D deficiënt. Ook in deze groep werd een multivariate regressie analyse verricht, waarbij een hogere leeftijd, niet-Kaukasisch huidtype en het voorjaar als onafhankelijk risicofactoren werden geïdentificeerd. De behandelend arts van kinderen met een fractuur moeten de kinderen en hun ouders informeren over de geldende adviezen omtrent vitamine D suppletie gezien de hoge prevalentie van vitamine D defi-

ciëntie in onze studie. Ook omdat bleek dat de geldende suppletie adviezen niet goed opgevolgd werden; maar een kind van de 22 kinderen met een niet-Kaukasisch huidtype en ≥ 4 jaar kreeg vitamine D suppletie voorafgaand aan het onderzoek.

Met de kennis over de rol van vitamine D in fractuurgenezing en de prevalentie cijfers van vitamine D deficiëntie in een fractuurpopulatie, wordt in **Hoofdstuk 4 en 5** het effect hiervan op fractuurgenezing beschreven. Hiervoor werd de fractuurgenezing van patiënten uit de D-trial retrospectief onderzocht.

In **Hoofdstuk 5** worden de resultaten van de volwassen fractuur populatie ($n=617$) besproken. In totaal werden 643 fracturen geïnccludeerd voor dit retrospectieve onderzoek. Patiënten met een vitamine D tekort werden gesuppleerd. Bij 6 van 643 fracturen werd klinisch een vertraagde genezing beschreven; 3 patiënten hiervan bleven vitamine D deficiënt ondank suppletie, 2 waren alleen initieel deficiënt en een was initieel al suffiënt ($p < 0.001$). In 3 van de 6 casus was een additionele chirurgische behandeling nodig om toch tot fractuur genezing te komen, bij alle drie betrof het een humerus fractuur en waren ze allen initieel vitamine D deficiënt (2 bleven deficiënt ondanks suppletie). Ondanks het lage aantal vertraagde genezingen, lijken deze resultaten aan te geven dat een vitamine D tekort een negatief effect heeft op fractuurgenezing. In kinderen werd retrospectief geen data gevonden duidend op vertraagde of uitblijvende fractuur genezing (**Hoofdstuk 4**).

Het tweede deel van dit proefschrift vangt aan in **Hoofdstuk 6** met een uitvoerige literatuurstudie over het effect van osteoporose en anti-osteoporose medicatie op fractuur genezing. Hierbij liet de meerderheid van diermodellen een negatief effect zien op fractuurgenezing met betrekking tot de cellulaire processen, mineralisatie en biomechanische stabiliteit van de fractuur. In klinische studies lijkt er een negatieve tendens te zijn wat betreft het effect van osteoporose op fractuurgenezing, waarbij de genezing langer duurt en de kans op uitblijvende genezing groter. Echter is deze data op basis van klinische studies niet overtuigend. Het effect van anti-osteoporose medicatie werd zowel in osteoporotische als niet osteoporotische diermodellen onderzocht, waarbij het effect van deze medicatie in beide groepen inconsistent was. Antiresorptie medicatie, bisfosfonaten in het bijzonder, resulteerde in vertraagde fractuur remoddeling in beide modellen. Teriparatide, een anabool medicament, stimuleerde de fractuur genezing in diermodellen. In klinische studies werd echter geen negatief effect gevonden van bisfosfonaten op de fractuurgenezing. Recombinant parathyroid hormoon lijkt de tijd tot fractuurgenezing te verkorten echter heeft het geen effect op de incidentie van vertraagde genezing of uitblijvende genezing.

De resultaten van een eigen retrospectieve studie naar het effect van osteoporose op fractuurgenezing onder patiënten met een proximale humerus of distale radius fractuur worden beschreven in **Hoofdstuk 7**. In totaal werd van 455 patiënten (311 distale radius fracturen en 150 proximale humerus fracturen) de data onderzocht. Osteoporose

(BMD T score $\leq -2.5SD$) werd bij 29.2% gediagnosticeerd. Radiologische vertraagde of uitblijvende genezing werd bij 11 fracturen beschreven (2.4%), allen een proximale humerus fractuur, waarbij in 6 gevallen hier ook klinisch sprake van was. De incidentie van vertraagde dan wel uitblijvende genezing verschilde niet tussen patiënten met osteoporose (5/137 fracturen) vergeleken met patiënten zonder (6/324 fracturen). Met gebruik van een meer pragmatische definitie van osteoporose (BMD T score $\leq -2.5SD$ of een proximale humerus fractuur met een T-score tussen $-2.5SD$ en $-1.0SD$), significant meer vertraagde dan wel niet genezende fracturen werden gevonden in de groep met osteoporose (10/214 fracturen) in vergelijking met de patiënten zonder (1/247).

Een meer fundamenteel onderzoek is beschreven in **Hoofdstuk 8**. In deze studie werden de serum concentratie van sclerostin in fractuurpatiënten met osteoporose vergeleken met fractuurpatiënten zonder osteoporose. Patiënten met een wervel fractuur of heup fracturen werden geexcludeerd. Tevens werd onderzocht of er een relatie was tussen serum sclerostin en Vitamine D. In deze cross-sectionele studie werden biobank samples onderzocht op sclerostin concentratie van 179 fractuur patiënten boven de 50 jaar. Na ontdooien van deze samples werd middels een Eliza test de concentratie sclerostin bepaald. In 46 patiënten was sprake van osteoporose. De concentratie sclerostin was positief geassocieerd ($r = 0.17$, $p = 0.026$) met de botdichtheidsmeting middels een DEXA-scan. Fractuurpatiënten met osteoporose hadden een significant lagere concentratie sclerostin in vergelijking met patiënten zonder osteoporose (41.9 pmol/L vs 48.1 pmol/L; $p = 0.03$), ook na correctie voor potentiële confounders. Geen associatie werd gevonden tussen sclerostin en vitamine D.

In de appendix van dit proefschrift zijn twee casus besprekingen opgenomen in de vorm van **Hoofdstuk 9 en 10**. Deze casus ondersteunen de gedachte dat vitamine een rol speelt in botmetabolisme en fractuurgenezing.

In **hoofdstuk 9** wordt een casus beschreven van een 17 jarige zuid Aziatische jongen met een ernstige vitamine D geïnduceerde autonome hyperparathyroïdie welke meerdere fracturen tot gevolg had. In deze casus worden de eerder geïdentificeerde risicofactoren (hogere leeftijd en niet-Kaukasisch huidtype) voor een vitamine D deficiëntie benadrukt. Het benadrukt tevens dat behandelend artsen beducht moeten zijn op vitamine D deficiëntie onder kinderen met een fractuur en dat vitamine D bepalen overwogen kan worden in geval van niet-Kaukasische huidtype.

In **hoofdstuk 10** staat vitamine D deficiëntie centraal en is vitamine D suppletie de sleutel tot succes. Een patiënt met een niet genezen femurschacht fractuur wordt hier besproken. In de analyse naar de oorzaak van deze uitblijvende fractuurgenezing werd een ernstige vitamine D deficiëntie vastgesteld. (calciol 10nmol/L) met een hyperparathyroïdie tot gevolg. Na 8 maanden van vitamine D suppletie waren de concentratie vitamine D en PTH genormaliseerd, de fractuur genezen en kon de patiënt pijnvrij mobiliseren.

Geconcludeerd kan worden dat vitamine D een rol speelt in de fractuur genezing, waarbij de exacte rol nog niet volledig is opgehelderd. Hierbij kan de invloed van een vitamine D deficiëntie op fractuurgenezing niet genegeerd worden, de mate van invloed moet echter nog worden vastgesteld. Gezien de hoge prevalentie van vitamine D deficiëntie onder volwassenen en kinderen met een fractuur, moet men bewust zijn van de geldende suppletie adviezen. Zeker in geval van een traag genezende dan wel niet genezende fractuur.

Ondanks dat diermodellen een negatief effect laten zien van osteoporose op fractuur genezing, mist er nog overtuigende klinische data om deze negatieve invloed te bevestigen. Gezien het feit dat er geen negatieve effecten konden worden vastgesteld van anti-osteoporose medicatie, hoeft men hier niet terughoudend mee te zijn in geval van een fractuur.

