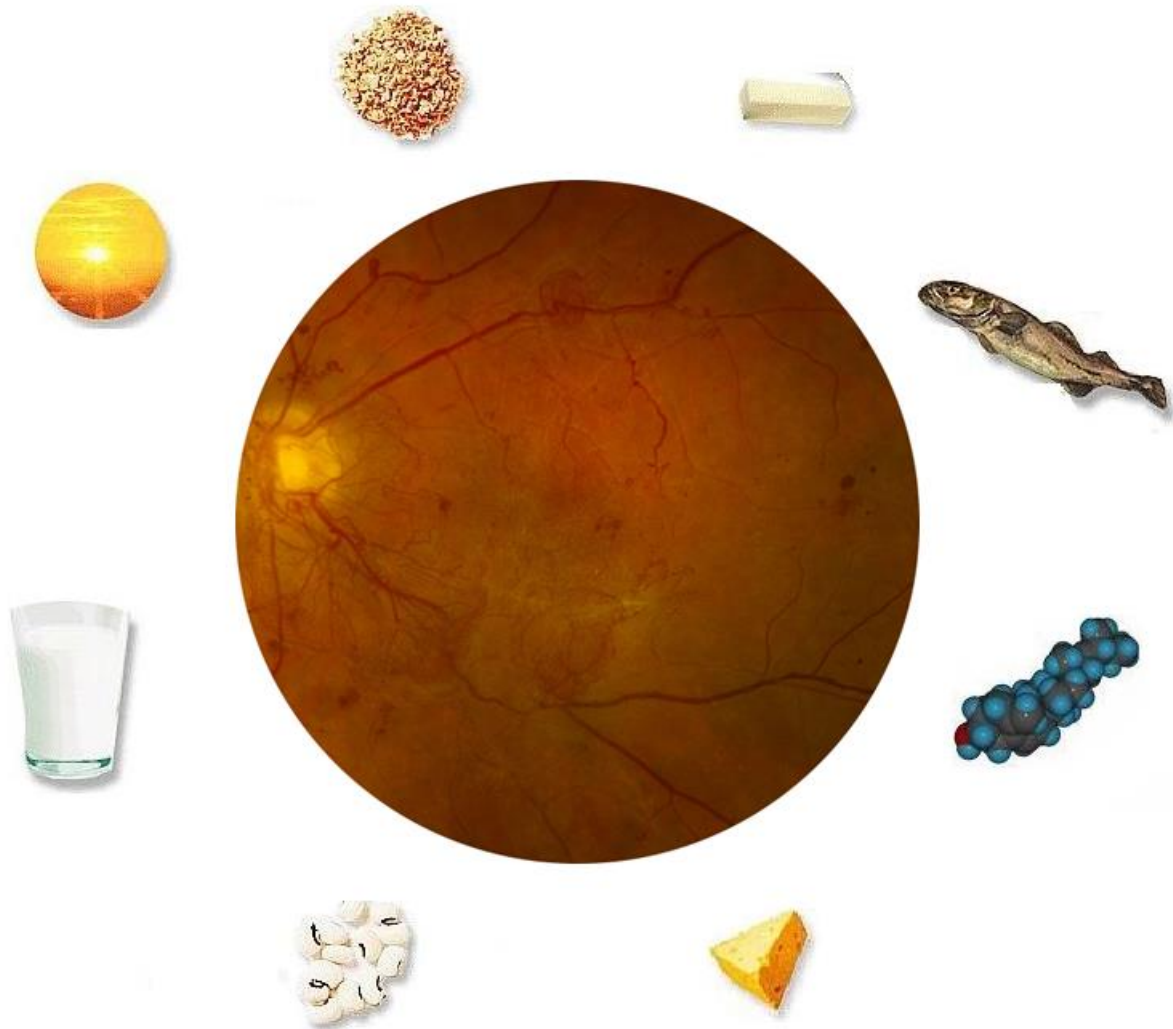


Diabetische Retinopathie en vitamine D



Proliferatieve Diabetische retinopathie (www.webeye.opth.uioa.edu)
Vitamine D (www.drogistplein.nl)

30-05-2016

Sara Mirza

sara.mirza@student.hu.nl

Studentnummer: 1644515

Mirthe Overkamp

mirthe.overkamp@student.hu.nl

Studentnummer: 1646022

Samenvatting

Doelstelling

Diabetische retinopathie (DRP) is een veel voorkomende complicatie bij diabetes. Deze kan zich uiten door micro-aneurysmata, exsudaten, neovascularisatie en maculaoedeem. Dit kan blindheid tot gevolg hebben. Er zijn een aantal risicofactoren die invloed hebben op de ontwikkeling van DRP, zoals: HbA1c-waarde, hypertensie en insulinegebruik. Volgens de huidige literatuur hebben veel diabetes patiënten vitamine D deficiëntie. In deze studie wordt onderzocht of er een verband bestaat tussen vitamine D tekort en DRP bij diabetes type 2 patiënten.

Methode

Door middel van een literatuurstudie binnen database PubMed is naar studies gezocht die een verband leggen tussen diabetes type 2, diabetische retinopathie en het vitamine D gehalte.

Resultaten

Er zijn vijf studies geïnccludeerd waarin de vitamine D waarde werd vergeleken in de verschillende DRP groepen. Deze werden onderverdeeld in de volgende drie groepen: géén DRP, non-proliferatieve DRP en proliferatieve DRP. Ook is gekeken of er een verband bestaat tussen de gemiddelde duur en leeftijd van de diabetes type 2 patiënten en de ernst van DRP. Vier van vijf studies toonden een significant verschil ($0.001 < p < 0.05$) waarbij bleek dat de gemiddelde vitamine D waarde lager wordt, naarmate de ernst van retinopathie toeneemt.

Conclusie

Vitamine D tekort is een risicofactor voor diabetische retinopathie. Echter dient intensiever onderzoek gedaan te worden naar het mogelijke verband tussen het vitamine D gehalte en de ernst van DRP door middel van een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep.

Kernwoorden: Diabetes mellitus type 2, vitamine D, Diabetische retinopathie

Abstract

Aims

One of the common complications of people who have diabetes is Diabetic retinopathy (DR). This complication includes micro-aneurysms, exudates, neovascularization and macular edema, which can lead to blindness. There are several risk factors that have an influence on the development of DR, namely: HbA1c levels, hypertension and insulin usage. According to current literature, many patients who suffer from diabetes have a vitamin D deficiency. This research examined whether there is a connection between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy.

Methods

The database PubMed was used to find studies, that connect type 2 diabetes, diabetic retinopathy and the vitamin D level.

Results

Five studies were included whereby the vitamin D level was compared to the different DR groups. These were classified into the following categories: no DR, non-proliferative DR and proliferative DR. There has also been another comparison, which was the connection between the average duration and age of the people with diabetes type 2 and the severity of DR. Four out of five studies showed that there is indeed a significant difference ($0.001 < p < 0.05$) between the vitamin D value and the severity of DR.

Conclusion

Vitamin D deficiency is a risk factor of DR. However, more intensive research is necessary to see whether there is a connection between the vitamin D level and the severity of DR. This research needs to be done with a randomized controlled trial.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, vitamin D, Diabetic Retinopathy

Inleiding

Wereldwijd ligt de prevalentie van mensen met diabetes mellitus op 415 miljoen mensen (IDF Diabetes Atlas, 2015). Nederland telt ruim 1.000.000 mensen met diabetes, waarvan 900.000 met type 2 (DVN, 2015). In Nederland ligt de incidentie op 52.700 mensen per jaar (Volksgezondheidszorg, 2015).

Diabetes is een belangrijke oorzaak van blindheid (WHO, 2013) die wordt veroorzaakt door Diabetische retinopathie (DRP) (Wu, Fernandez-Loaiza, Sauma, Hernandez-Bogantes, & Masis, 2013). DRP wordt gedefinieerd als aanwezigheid van retinale micro- aneurysmata, bloedingen, cotton-woolspots, exsudaten, intraretinale microvasculaire afwijkingen, neovascularisatie van de papil, retina of iris, pre-retinale bloedingen, glasvochtbloedingen of maculaoedeem (Longo-Mbenza et al., 2014). In deze literatuurstudie wordt de “International Clinical Disease Severity Scale for Diabetic Retinopathy” gehanteerd voor het graderen van DRP (Wilkinson et al., 2003). Deze graderingsschaal is samengevoegd om het graderen te vereenvoudigen, verduidelijken en betrouwbaarder te maken. Deze is gebaseerd op de bevindingen van de Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) en de Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (Wu et al., 2013). De “International Clinical Disease Severity Scale for DR” onderscheidt 5 vormen van diabetische retinopathie, namelijk: géén DRP, milde non-proliferatieve DRP, matige non-proliferatieve DRP, ernstige non-proliferatieve DRP en proliferatieve DRP. De classificatie bestaat uit vijf groepen, maar in dit onderzoek is het vereenvoudigd naar 3 groepen, namelijk: géén DRP, non-proliferatieve DRP en proliferatieve DRP, deze staan in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1. “International Clinical Disease Severity Scale for Diabetic Retinopathy”

Géén DRP	- Geen afwijkingen op fundus
Milde non-proliferatieve DRP	- Enkele micro- aneurysmata
Matige non-proliferatieve DRP	- Micro- aneurysmata
	- Intra retinale bloedingen of veneuze kaliberandering
Ernstige non-proliferatieve DRP	- Bloedingen in elk van de 4 kwadranten
	- Veneuze kaliberandering in 2 of meer kwadranten
	- IRMA (intra retinale microvasculaire abnormaliteiten) in 1 of meer kwadranten
Proliferatieve DRP	- Neovascularisatie van de disc, de retina, de iris en / of de kamerhoek
	- Glasvochtbloedingen of ablatio retinae

De belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan en de progressie van DRP zijn de lange duur van diabetes, een verhoogd HbA1c-gehalte, hypertensie en zwangerschap (Penman et al., 2016).

Om het risico op DRP te verminderen en het proces te vertragen wordt aanbevolen om de glycemie waarde in het bloed te verlagen en onder controle te houden (Morita & Nagai, 2010) en daarnaast is het zaak de bloeddruk te optimaliseren (Wong, Cheung, Larsen, Sharma & Simó, 2016).

Binnen drie maanden na de diagnose van diabetes type 2 dient de eerste oogheelkundige screening plaats te vinden. Zolang er geen DRP aanwezig is en er geen risicofactoren aanwezig zijn, moet de screening na maximaal twee jaar worden herhaald (Richtlijn Diabetische retinopathie, 2006).

Een goede screeningsmethode bestaat uit spleetlamponderzoek met mydriaticum, in combinatie met indirecte fundusscopie (American Diabetes Association, 2016). Ook kan er al veel gezien worden met 45 graden fundusfotografie, bij voorkeur met een roodvrij filter (zwart-wit) (Stellingwerf, Hardus, & Hooymans, 2001; van Leiden, Moll, Dekker, Abramoff, & Polak, 2003).

Een patiënt moet doorgestuurd worden naar de oogarts wanneer er DRP geconstateerd wordt. De oogarts kan ervoor kiezen om FAG (Fluorescentieangiografie) uit te voeren wanneer er vermoeden is op neovascularisatie, bij ischemie of bij macula-oedeem (Richtlijnen Diabetische Retinopathie, 2006).

Bij lichte DRP, denkende aan enkele microaneurysmata, dot / blot bloedingen en/of exsudaten, kan de progressie van de DRP en de eventuele visusvermindering worden tegengegaan door behandeling van de hyperglykemie, hypertensie, adipositas (overgewicht) en dyslipidemie (verstoring vetstofwisseling) (Stratton et al., 2001). Oogheelkundige behandeling van visusbedreigende DRP door klinisch significant macula-oedeem (CSME) en/of proliferatieve DRP bestaat uit laser- of cryocoagulatie, eventueel in combinatie met vitrectomie (glasvochtchirurgie) (Wiemer, Polak, & Veckeneer, 2006; Hartstra, Holleman, Hoekstra, & Schlingemann, 2007).

Onderzoek heeft geleid tot betere kennis van de mogelijke rol van vitamine D op de glucose homeostase en in de pathogenese van diabetes type 2. Tevens hebben meerdere studies aangetoond dat vitamine D-deficiëntie zeer veel voorkomt bij patiënten met diabetes type 1 en type 2, veranderingen in de vitamine D-status kan de gevoeligheid voor insuline, β -cel functie of beide beïnvloeden. De mogelijke rol van vitamine D in de pathogenese van diabetes mellitus type 2 is nog lang niet volledig begrepen (Palomer, González-Clemente, Blanco-Vaca, & Mauricio, 2008). Ook is er een groeiende belangstelling voor de mogelijke rol van vitamine D in de ontwikkeling van diabetische complicaties, zoals DRP (Joergensen et al., 2012).

Vitamine D deficiëntie komt wereldwijd voor (Holick, 2007). Er zijn vier hoofdvormen van vitamine D, namelijk: vitamine D₂, vitamine D₃, 25-hydroxyvitamine D en 1,25 dihydroxyvitamine D. Vitamine D₂ staat voor ergocalciferol, wat voorkomt in bepaalde voedingsmiddelen zoals paddenstoelen. Cholecalciferol, ook wel vitamine D₃ genoemd, is onder andere te vinden in de dierlijke voedingsmiddelen, maar het is ook de vorm die door de huid wordt geproduceerd als precholecalciferol, wat door invloed van ultraviolet licht

ontstaat. Mensen die veel binnen werken, niet wonen in een tropisch klimaat, bedekkende kleding dragen of zich regelmatig insmeren met zonnebrandcrème hebben kans op minder vitamine D productie en verhoogd risico op vitamine D deficiëntie (Levis et al., 2005; Sayre & Dowdy, 2007). Bij negeroïde mensen is zesmaal zoveel straling nodig om dezelfde hoeveelheid D3 als Kaukasische mensen in het lichaam te verkrijgen (Gezondheidsraad, 2000). De derde vorm, 25-hydroxyvitamine D (calcidiol) is een in de lever geproduceerde metaboliet, met weinig biologische activiteit. Als laatste de 1,25 dihydroxyvitamine D (calcitriol), deze wordt in de nieren geproduceerd uit calcidiol en is een fysiologisch actieve vorm van vitamine D (Ned Tijdschr Tandheelkd, 2003).

Om de status van vitamine D in het bloed te bepalen kan er gekeken worden naar 25-hydroxyvitamine D of dihydroxyvitamine D. Aangezien de sensitiviteit het hoogst is bij 25-hydroxyvitamine D, is dit een betere indicator van de vitamine D status dan de 1,25-dihydroxyvitamine D3 en wordt deze over het algemeen gebruikt om de waarde van vitamine D in het bloed te bepalen (Heaney, 2004). De belangrijkste biologische acties van vitamine D zijn vooral het onderhoud van minerale homeostase en de regulatie van de botstofwisseling (Holick, 2007).

Er zijn weinig gegevens bekend over de mogelijke associatie van vitamine D en DRP bij type 2 patiënten (Alcubierre et al., 2015). Mede hierom is het doel van deze literatuurstudie om te kijken of er een verband is tussen het vitamine D gehalte in het bloed en het ontstaan van diabetische retinopathie bij diabetes type 2.

In toenemende mate worden in de diabetische oogzorg de screenings van de oogartsen overgenomen door optometristen (Richtlijn Diabetische retinopathie, 2006). Tijdens deze screenings zijn niet alleen de objectieve bevindingen van belang, maar is er ook een adviserende rol weggelegd voor de optometrist om de patiënt zo goed mogelijk te begeleiden tijdens het proces van DRP. Wanneer uit deze literatuurstudie blijkt dat er een verband bestaat tussen vitamine D en de ernst van DRP, kan deze kennis meegenomen worden in het adviseren van diabetes patiënten. In dit onderzoek wordt de volgende vraagstelling gehanteerd: *‘Wat is bij diabetes type 2 patiënten het verband tussen het hebben van een vitamine D tekort op de ernst van diabetische retinopathie, volgens de International Clinical Disease Severity Scale for diabetic retinopathy, in vergelijking met een normaal vitamine D gehalte bij diabetes type 2 patiënten?’*

Materiaal en methode

Voor deze literatuurstudie is gebruik gemaakt van verschillende artikelen die opgezocht zijn via de database PubMed.

Met behulp van verschillen de combinaties en synoniemen van zoektermen, die in tabel 2 staan beschreven, zijn er achttien artikelen gevonden welke op het eerste gezicht bruikbaar leken voor deze studie.

Tabel 2: zoekstrategie

Zoekopdracht
<pre> ((((retinopath*[Title/Abstract] OR "Diabetic Retinopathy"[Mesh])) AND ((diabetes mellitus, type 2[Title/Abstract] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR Type 2 Diabetes Mellitus [Title/Abstract] OR Maturity-Onset Diabetes[Title/Abstract] OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR Adult-Onset Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR NIDDM [Title/Abstract] OR Maturity-Onset Diabetes [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Adult-Onset [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Adult Onset [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant [Title/Abstract] OR Ketosis-Resistant, Diabetes Mellitus [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Maturity-Onset [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent [Title/Abstract] OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Slow-Onset [Title/Abstract] OR Slow-Onset, Diabetes Mellitus [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Slow Onset [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Stable [Title/Abstract] OR Stable Diabetes Mellitus [Title/Abstract] OR Diabetes Mellitus, Type II [Title/Abstract] OR Maturity-Onset Diabetes Mellitus [Title/Abstract] OR Maturity Onset Diabetes Mellitus [Title/Abstract] OR MODY [Title/Abstract] OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus [Title/Abstract])) AND ((vitamin D[Title/Abstract] OR "Vitamin D"[Mesh] OR Cholecalciferol[Title/Abstract] OR Hydroxycholecalciferols[Title/Abstract] OR Ergocalciferols[Title/Abstract] OR 25-Hydroxyvitamin D 2[Title/Abstract] OR Dihydrotachysterol[Title/Abstract]))) </pre>

Voor het verkrijgen van de juiste artikelen zijn binnen deze literatuurstudie inclusiecriteria opgesteld en gehanteerd. De artikelen dienen een verband te leggen tussen diabetes type 2, diabetische retinopathie en het vitamine D gehalte. Daarnaast behoren de artikelen in het Arabisch, Duits, Engels of Nederlands gepubliceerd te zijn en de beschreven onderzoeken moeten betrekking hebben op mensen. De in- en exclusie criteria zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Inclusie & Exclusie criteria

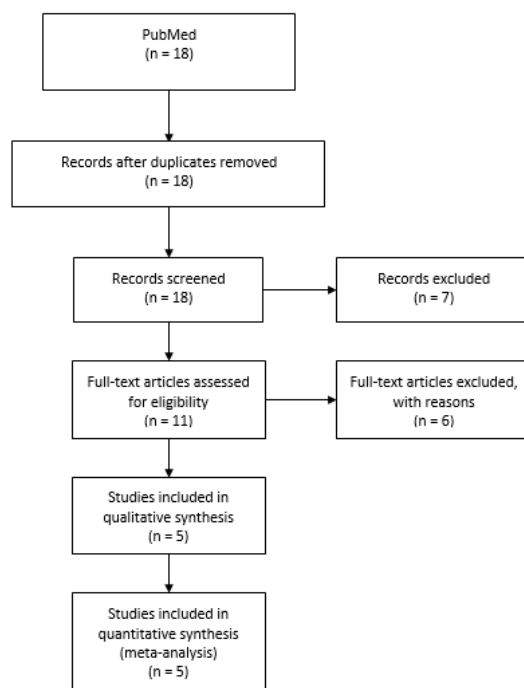
Inclusie criteria	Exclusie criteria
Arabisch-, Duits-, Engels- en Nederlandstalig	Review artikelen
Patiënten met Diabetes type 2	Artikelen die niet over DRP gaan
Patiënten met DRP	Incomplete resultaten
25 hydroxy vitamine D (25(OH)D) gehalte	Onvergelijkbare resultaten
Op mensen uitgevoerd	Op dieren uitgevoerd

Alle gevonden artikelen werden onafhankelijk van elkaar beoordeeld. Na toepassen van de in- en exclusiecriteria vielen van de achttien artikelen zeven artikelen af. Twee van deze artikelen gaan over vitamine D receptorafwijkingen (Zhong et al., 2015; Cyganek et al., 2006) en twee andere artikelen bleken onbruikbaar, doordat ze niet gaan over diabetische retinopathie (Kocián & Brunová, 1989; Inukai et al., 1997). Daarnaast was één artikel gebaseerd op een onderzoek dat op ratten uitgevoerd is (Ren et al., 2012) en bleek één artikel een review (Valkusz, 2011). Het artikel van Longo-Mbenza et al. (2014) is niet in deze studie opgenomen aangezien het artikel gaat over een andere variant van vitamine D, namelijk 1,25 (OH) 2D.

Na het lezen van de full tekst versie van de geïnccludeerde artikelen vielen nog zes van de elf overgebleven artikelen af. Het artikel van Usluogullari et al. (2015) viel af doordat niet alle gegevens van de patiënten vermeld worden en in de artikelen van Herrmann et al. (2015), Shehab, Al-Jarallah, Mojiminiyi, Al Mohamedy, & Abdella (2012) en Pietschmann et al. (1988) wordt niet specifiek ingegaan op diabetische retinopathie maar alleen op vasculaire aandoeningen in het algemeen. Bij het artikel van Alele et al. (2013) zijn geen exacte vitamine D concentraties beschikbaar en het artikel van Jung et al. (2016) is niet meegenomen in deze studie omdat de resultaten geen meerwaarde vormen voor onze onderzoeksvraag.

Een overzicht van de hierboven besproken selectie van artikelen is grafisch weergegeven met behulp van de flowchart in Figuur 1 (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009).

Resultaten



Figuur 1: Flowchart resultaten

In deze literatuurstudie zijn uiteindelijk 5 studies geïnccludeerd. Vier studies betroffen een cross-sectioneel onderzoek en één studie betrof een case-control studie. De vijf geïnccludeerde artikelen zijn beoordeeld op kwaliteit en bruikbaarheid op basis van de mate van bias die in de artikelen op kunnen treden. De resultaten van deze kwaliteitsbeoordeling zijn weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: critical appraisal

Artikel	N totaal	P	I	C	O	Selectie bias	Blinding of outcome assessment (Detection bias)	Incomplete resultaten (Attrition bias)	Raportage bias	Individuele metingen beschreven	Other bias
Alcubierre et al. (2015)	283	+	+	+	+	✗	?	✓	✗	✓	?
He et al. (2014)	1520	+	+	+	+	✗	✓	✓	✓	✓	?
Ahmadiéh et al. (2013)	210	+	+	+	+	✗	?	✓	✗	✓	?
Payne et al. (2012)	221	+	+	+	+	✗	?	✓	✓	✓	?
Aksoy et al. (2000)	86	+	+	+	+	✗	?	✓	✓	✓	?

P (patiënten) = patiënten met diabetes type 2, I (interventie) = vitamine D tekort, C (vergelijking) = normaal vitamine D gehalte, O (uitkomst) = verloop diabetische retinopathie, + = aanwezig, - = afwezig, ✓ = geen risico op bias, ✗ = risico op bias, ? = risico op bias onduidelijk

Omdat geen van de artikelen een randomized control studie betrof, scoren ze allemaal zwak op selectiebias. Dit komt doordat de interventiegroep van de geïnccludeerde studies bestaat uit mensen met diabetes type 2.

In de studie van He et al. (2014) wordt een fundusfoto gebruikt als gouden standaard, waarbij het risico op detectiebias wordt geminimaliseerd. Bij de overige studies wordt het oogheelkundig onderzoek wel volledig beschreven, echter wordt hierbij niet gesproken over fundusfotografie. Daardoor is de uitkomst van het retina onderzoek achteraf niet controleerbaar of vergelijkbaar.

Bij de studies van Alcubierre et al. (2015) en Ahmadiéh, Azar, Lakkis en Arabi (2013) bestaat er risico op rapportage bias, doordat ze beide van normwaardes veranderen, zodat de resultaten gunstiger uitkomen. De studie van Ahmadiéh et al. (2013) heeft als enige meegenomen hoe vaak iemand blootgesteld is aan de zon door middel van een vragenlijst. De data-extractie van de geïncludeerde artikelen is te vinden in tabel 4. Hierin is het type onderzoek, patiënten afkomst, totaal aantal patiënten, en man/vrouw ratio per artikel weergegeven. De afkomst van de patiënten is meegenomen omdat er een verschil kan zijn in klimaat en het aantal zonuren waar de patiëntengroep aan blootgesteld kan zijn. Dit is van invloed op het gemeten vitamine D gehalte in het onderzoek.

Tabel 4: Data-extractie geïncludeerde artikelen

Artikel	Type onderzoek	Patiënten afkomst	N (totaal)	M / V
He et al. (2014)	Cross-sectionele studie	China	1520	773 / 747
Payne et al. (2012)	Cross-sectionele studie	VS	221	111 / 110
Aksoy et al. (2000)	Cross-sectionele studie	Turkije	86	32 / 54
Alcubierre et al. (2015)	Case-control studie	Spanje	283	145 / 138
Ahmadiéh et al. (2013)	Cross-sectionele studie	Libanon	136	53 / 83

De gemiddelde duur van de diabetes en de gemiddelde leeftijd in jaren van de onderzochte patiënten is per studie weergegeven in tabel 5. In navolging van de meegenomen artikelen zijn de gradaties van DRP vereenvoudigd tot drie, namelijk: geen DRP, NPDRP en PDRP. De tussenliggende gradaties zijn niet als zodanig vastgesteld en gepubliceerd.

Tabel 5: Gemiddelde duur van diabetes en gemiddelde leeftijd in jaren van patiënten met diabetes type 2

Artikel	Gemiddelde duur diabetes in jaren (SD)				Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)			
	Geen DRP	NPDRP	PDRP	P	Geen DRP	NPDRP	PDRP	P
He et al. (2014)	8 (6.9)	10 (7.1)	12 (7.3)	< 0.01	58 (11.4)	59 (11.4)	61 (12.5)	< 0.01
Payne et al. (2012)	7 (7.8)	19 (11.1)	22 (10.5)	< 0.001	62 (11.3)	68 (10.0)	60 (12.0)	0.797
Aksoy et al. (2000)	4 (5.2)	7 (6.2)	12 (4.6)	< 0.005	57 (9.4)	57 (9.8)	59 (6.1)	-
Alcubierre et al. (2015)	7 (5.5)		14* (9.3)	< 0.01	58 (10.3)		60* (8.9)	0.09
Ahmadiéh et al. (2013)	8 (7.0)		11* (8.1)	0.04	58 (12.2)		63* (7.8)	0.02

DRP (Diabetische Retinopathie); NPDRP (Non-proliferatieve diabetische retinopathie); PDRP (Proliferatieve diabetische retinopathie); NS (niet statistisch significant); SD (Standaarddeviatie); * gemiddelde leeftijd en duur DRP groep

Hierin is te zien dat er binnen de onderzoeken een statistisch significant verschil bestaat qua gemiddelde duur in jaren van de diabetes en de ernst van de DRP. Hoe langer de ziekte aanwezig is, hoe ernstiger de DRP is.

Bij de gemiddelde leeftijd in jaren geven alleen de studie van He et al. (2014) en Ahmadiéh et al. (2013) een significant verschil. In de studies van Alcubierre et al. (2015) en Ahmadiéh et al. (2013) worden de waardes van de gemiddelde duur en gemiddelde leeftijd van diabetes patiënten alleen bij het niet of het wel hebben van DRP beschreven.

In *tabel 6* worden de drie verschillende groepen van diabetische retinopathie weergegeven met daaronder de gemiddelde vitamine D waardes in ng/ml. De vitamine D concentraties uit de studie van Aksoy et al. (2000) zijn hiervoor omgerekend met behulp van de molaire massa (Grant & Holick, 2005). Ook hier geeft Ahmadiéh et al. (2013) enkel waardes van het gemiddelde vitamine D gehalte bij wel of geen aanwezigheid van DRP. Hierin is te zien dat de gemiddelde vitamine D waarde lager is naarmate de ernst van retinopathie toeneemt.

Tabel 6: Gemiddelde vitamine D concentratie (ng/mL) per DRP groep

Artikel	Verschillende DRP groepen			P	P	P
	Géén DRP	NPDRP	PDRP	NPDRP versus géén DRP	PDRP versus géén DRP	DRP versus géén DRP
Gemiddelde vitamine D waarde in ng/mL (SD)						
He et al. (2014)	18.86 (7.12)	17.44 (6.19)	15.36 (4.81)	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Payne et al. (2012)	24.3 (10.3)	23.6 (10.3)	21.10 (10.5)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Aksoy et al. (2000)	11.92 (4.20)	12.36 (4.99)	11.60 (5.68)	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Alcubierre et al. (2015)	20.5 (8.1)	20.0 (9.0)	18.6 (11)	0.52	0.02	-
Ahmadiéh et al. (2013)	18.0 (-)	14.0 (-)		-	-	0.01

DRP(Diabetische Retinopathie); NPDRP(Non-proliferatieve diabetische retinopathie); PDRP (Proliferatieve diabetische retinopathie); SD (Standaarddeviatie)

In figuur 2 zijn de waardes uit tabel 6 per studie in een staafdiagram weergegeven. In het diagram is te zien dat de vitamine D waarde afneemt naarmate de ernst van DRP toeneemt. Bij de studie van Aksoy et al. (2000) neemt de vitamine D waarde toe bij NPDRP en bij PDRP neemt de vitamine D waarde weer af. De studie van Ahmadiéh et al. (2013) heeft de gradatie van DRP verdeelt in twee groepen namelijk wel of geen DRP. Terwijl de andere artikelen die meegenomen zijn in deze studie de gradatie verdelen in drie groepen.



Figuur 2: Gemiddelde vitamine D waarde (ng/ml) per DRP vorm per studie

Discussie

Voor het vinden van artikelen is in deze literatuurstudie gebruik gemaakt van een uitgebreide zoekstrategie in de databank Pubmed. Door synoniemen te gebruiken van zoektermen is de kans op het missen van artikelen verkleind en door het nauwkeurig beschrijven van de volledige zoekstrategie is de studie reproduceerbaar gemaakt.

Uit de studieresultaten blijkt dat de gemiddelde vitamine D waarde lager is al naargelang de ernst van DRP stijgt. Eveneens blijkt dat er een verschil bestaat in gemiddelde duur van de ziekte diabetes type 2 en de ernst van DRP. De mate van DRP neemt toe met de duur van de aanwezigheid van diabetes type 2.

Van de geïncludeerde onderzoeken waren vier cross-sectionele onderzoeken en was één een case-control studie. Het voordeel van deze studiedesigns is dat het onderzoek snel en efficiënt verloopt en er geen studieresultaten verloren gaan door drop-outs (Bakker & Buuren, 2009, p. 50). Het nadeel van deze studies is dat de proefpersonen niet voor een langere tijd gevolgd worden, waardoor de uitkomsten een momentopname zijn. Een nadeel van een case-control studie is dat de proefpersonen vooraf geselecteerd worden. Door deze selectie kan er een vertekend beeld ontstaan doordat bepaalde variabelen, zoals leeftijd, duur en de pigmentatie van de huid, niet random worden geselecteerd. Een ander nadeel van deze studiedesigns is dat bij beide onderzoeksvormen gebruik wordt gemaakt van vragenlijsten, waarbij er bias kan ontstaan doordat de resultaten afhangen van het geheugen van de patiënt. Ook dit kan vertekende resultaten geven (Mann, 2003).

In deze literatuurstudie zijn 5 artikelen meegenomen die uit verschillende jaartallen komen. Aksoy et al. (2000) is het minst recente artikel en geeft als enige van deze artikelen geen statistisch significant verschil tussen de gemiddelde vitamine D waarde en de ernst van DRP.

Ahmadiet al. (2013) is het enige onderzoek in deze literatuurstudie die rekening houdt met de invloed van vitamine D productie door de zon. De vraag aan patiënten over de mate van blootstelling aan de zon in de afgelopen periode zal echter tot veel onnauwkeurige schattingen leiden. Dit is namelijk een variabele welke lastig te objectiveren is.

Daarnaast kan de zon bij ieder persoon een andere mate van vitamine D synthese bewerkstelligen. Deze verschillen zijn aangetoond bij een vergelijking tussen een sterk gepigmenteerde huid en een blanke huid (Payne et al., 2012). Bij Payne et al. (2012) wordt een verschil in vitamine D gehalte in het bloed van 23.7 ng/mL versus 29.2 ng/mL ($p = 0.001$) gerapporteerd. Een ander voorbeeld van een moeilijk te controleren variabele is het al dan niet gebruiken van vitamine D supplementen, waarvan eveneens melding gemaakt wordt in de studie van Payne et al. (2012).

Al sinds 1988 is er onderzoek gedaan naar het mogelijke verband tussen een laag vitamine D gehalte en de aanwezigheid van DRP (Pietschmann et al., 1988). Dit verband bleek in deze studie niet statistisch significant. Wel werd in deze studie aangetoond dat het vitamine D gehalte bij diabetes patiënten lager is. In 1997 is dit laatste verband opnieuw onderzocht in de studie van Inukai et al. (1997), waarbij wel een significant verschil gemeten werd tussen vitamine D waarde en DRP. Echter is tot op heden nog geen prospectief follow-up onderzoek gerapporteerd over het verband van vitamine D en DRP bij diabetes type 2 patiënten. Wel is dit onderzocht bij diabetes type 1 patiënten. Uit dit onderzoek is gebleken dat vitamine D geen bepalende factor is voor de ernst van DRP (Joergensen, Hovind, Schmedes, Parving, & Rossing, 2011).

In deze literatuurstudie laat tabel 5 zien dat er verband bestaat tussen de gemiddelde duur van diabetes type 2 en het optreden van de complicatie DRP. Deze resultaten impliceren, dat zowel een laag vitamine D gehalte als de aanwezigheid van DRP het gevolg kunnen zijn van het langdurig aanwezig zijn van diabetes type 2. Echter wordt in rapportages over DRP en vitamine D, dit mogelijke verband niet uitvoerig meegenomen (Alcubierre et al., 2015; Payne et al., 2012).

In enkele publicaties wordt melding gemaakt van de invloed die de nieren op het vitamine D gehalte in het bloed heeft (Patrick, Visintainer, Shi, Weiss, & Brand, 2012). De nieren maken de actieve vorm van vitamine D aan, maar bij nierfalen gaat deze functie achteruit wat invloed heeft op het vitamine D gehalte. Diabetes type 2 kan nierfalen bevorderen en daarmee dus ook de vitamine D concentratie negatief beïnvloeden (Tuttle et al., 2014).

Een andere factor, die onderzoek naar het verband tussen diabetes retinopathie en vitamine D beïnvloedt, is de aanwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen (Cigolini et al., 2006). Tevens is er een aanwijzing dat vitamine D tekort invloed heeft op het glucose gehalte in het

bloed. Vitamine D wordt geassocieerd met afgifte van insuline en kan daardoor bij beperkte aanwezigheid het risico op het ontstaan van diabetes type 2 doen toenemen (Chiu, Chu, Go, & Saad, 2004). Tot slot is vitamine D mogelijk betrokken bij een verhoogde bloeddruk (Forman et al., 2007; Judd, Nanes, Ziegler, Wilson, & Tangpricha, 2008).

De bovenstaande invloeden zijn indicaties dat een laag vitamine D gehalte slechts indirect of zelfs bijkomstig invloed heeft op retinopathie. Om het verband tussen DRP en vitamine D goed te kunnen onderzoeken dient er eveneens gekeken te worden naar neveneffecten van diabetes type 2 op vitamine D en/of DRP. Sommige publicaties geven echter aan dat vitamine D tekort een onafhankelijke risicofactor is voor DRP (He et al., 2014; Ahmadiéh et al., 2013). Inzicht in het mogelijk beschermende mechanisme van een juist vitamine D gehalte bij het ontwikkelen van DRP is daarom nodig.

Bij het onderzoek van Taverna et al. (2002) is aangetoond dat er in de retina een receptor aanwezig is waaraan vitamine D kan binden. Dit wijst op een mogelijke mechanisme, waarbij een lagere waarde van vitamine D concentratie van invloed kan zijn op de ontwikkeling van DRP. Dit mechanisme wordt onderbouwt door publicaties, die een verband leggen tussen de mutaties in het receptor gen van vitamine D en de aanwezigheid van DRP (Zhong et al., 2015).

Daarnaast heeft vitamine D een remmende werking op ontstekingsbevorderende factoren (Palomer et al., 2008). Het afnemen van vitamine D concentratie in het bloed kan hierdoor het gevolg hebben dat er sneller ontstekingen ontstaan.

Ren et al. (2012) heeft bewezen dat het toedienen van 1,25(OH)₂D₃ een gedeeltelijk beschermende rol heeft bij het ontstaan van DRP bij ratten met diabetes. Vergelijkbare studies bij mensen zijn wenselijk om ook hierbij het mogelijk beschermende effect te kunnen aantonen.

Conclusie

In dit onderzoek is middels een literatuurstudie naar een antwoord gezocht op de vraag “Wat is bij diabetes type 2 patiënten het verband tussen het hebben van vitamine D tekort op de ernst van diabetische retinopathie, volgens de International Clinical Disease Severity Scale for diabetic retinopathy, in vergelijking met een normaal vitamine D gehalte bij diabetes type 2 patiënten?”

Na het analyseren van de geïnccludeerde studies is gebleken dat vitamine D tekort een risicofactor is van diabetische retinopathie. Twee van de vijf onderzochte artikelen geven aan dat het een onafhankelijke risicofactor is. Het kan zijn dat patiënten met een tekort aan vitamine D meer kans hebben op een ernstigere vorm van retinopathie. Verdere kennis van

de invloed van vitamine D op diabetische retinopathie dient verkregen te worden met een gerandomiseerd onderzoek over een langere termijn.

Aanbeveling

Tijdens de diabetes screening is er een rol weggelegd voor de optometrist om de patiënt te informeren over het verband tussen het vitamine D gehalte en de ernst van diabetische retinopathie. Door tijdens de anamnese inzicht te krijgen in de mate van blootstelling aan de zon, of door patiënten simpelweg te adviseren vitamine D als voedingssupplement in te nemen, kan de optometrist een belangrijke rol spelen.

Om een eenduidig antwoord te kunnen geven op de in dit onderzoek gestelde onderzoeksvraag dient intensiever onderzoek gedaan te worden naar het mogelijke verband tussen het vitamine D gehalte en de ernst van diabetische retinopathie. Op basis van huidige onderzoeken lijkt er een verband aanwezig, echter bestaat er onduidelijkheid over de mate van dit verband.

Verder onderzoek door middel van het volgen van diabetes type 2 patiënten waarbij het vitamine D gehalte verhoogd wordt door gebruik van supplementen kan mogelijk meer inzichten bieden in de ontwikkeling van retinopathie.

Literatuurlijst

Ahmadiéh, H., Azar, S. T., Lakkis, N., & Arabi, A. (2013). Hypovitaminosis d in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN endocrinology*, 2013.

Aksoy, H., Akçay, F., Kurtul, N., Baykal, O., & Avci, B. (2000). Serum 1, 25 dihydroxy vitamin D (1, 25 (OH) 2 D 3), 25 hydroxy vitamin D (25 (OH) D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clinical biochemistry*, 33(1), 47-51.

Alcubierre, N., Valls, J., Rubinat, E., Cao, G., Esquerda, A., Traveset, A., ... & Mauricio, D. (2015). Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*, 2015.

Alele, J. D., Luttrell, L. M., Hollis, B. W., Luttrell, D. K., Hunt, K. J., & VADT Study Group. (2013). Relationship between vitamin D status and incidence of vascular events in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Atherosclerosis*, 228(2), 502-507.

American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*, 37, S14.

Bakker, E. & Buuren, H. van. (2009). *Onderzoek in de gezondheidszorg*. Groningen/Houten: Noordhoff Uitgevers.

Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L. W., & Saad, M. F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 820-825.

Cigolini, M., Iagulli, M. P., Miconi, V., Galiotto, M., Lombardi, S., & Targher, G. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 29(3), 722-724.

Cyganek, K., Mirkiewicz-Sieradzka, B., Malecki, M. T., Wolkow, P., Skupien, J., Bobrek, J., ... & Sieradzki, J. (2006). Clinical risk factors and the role of VDR gene polymorphisms in diabetic retinopathy in Polish type 2 diabetes patients. *Acta diabetologica*, 43(4), 114-119.

Forman, J. P., Giovannucci, E., Holmes, M. D., Bischoff-Ferrari, H. A., Tworoger, S. S., Willett, W. C., & Curhan, G. C. (2007). Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 49(5), 1063-1069.

Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/12.

Grant, W. B., & Holick, M. F. (2005). Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*, 10(2), 94-111.

Hartstra, W. W., Holleman, F., Hoekstra, J. B. L., & Schlingemann, R. O. (2007). Screening op diabetische retinopathie. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 151(4), 228.

He, R., Shen, J., Liu, F., Zeng, H., Li, L., Yu, H., ... & Jia, W. (2014). Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 31(12), 1657-1664.

Heaney, R. P. (2004). Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1706S-1709S.

Herrmann, M., Sullivan, D. R., Veillard, A. S., McCorquodale, T., Straub, I. R., Scott, R., ... & Burton, A. (2015). Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38(3), 521-528.

- HART W. Aanbevelingen voor calcium en vitamine D in het rapport 'Voedingsnormen' van de gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2003; 110: 78-81
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.
- Inukai, T., Fujiwara, Y., Tayama, K., Aso, Y., & Takemura, Y. (1997). Alterations in serum levels of $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes research and clinical practice*, 38(1), 53-59.
- Joergensen, C., Hovind, P., Schmedes, A., Parving, H. H., & Rossing, P. (2011). Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 34(5), 1081-1085.
- Joergensen, C., Reinhard, H., Schmedes, A., Hansen, P. R., Wiinberg, N., Petersen, C. L., ... & Rossing, P. (2012). Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Diabetes Care*, 35(1), 168-172.
- Judd, S. E., Nanes, M. S., Ziegler, T. R., Wilson, P. W., & Tangpricha, V. (2008). Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(1), 136-141.
- Jung, C. H., Kim, K. J., Kim, B. Y., Kim, C. H., Kang, S. K., & Mok, J. O. (2016). Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition Research*, 36(2), 117-124.
- Kocián, J., & Brunová, J. (1989). [Diabetic osteopathies. 3. The effect of diabetic complications on bone mineralization]. *Vnitřní lékařství*, 35(9), 890-898.
- Leiden, H. A. van, Moll, A. C., Dekker, J. M., Abramoff, M. D., & Polak, B. C. (2003). Photography or ophthalmoscopy for detection of diabetic retinopathy?. *Diabetes care*, 26(4), 1318-1319.
- Levis, S., Gomez, A., Jimenez, C., Veras, L., Ma, F., Lai, S., ... & Roos, B. A. (2005). Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(3), 1557-1562.
- Longo-Mbenza, B., Muaka, M. M., Masamba, W., Kini, L. M., Phemba, I. L., Ndembe, D. K., & Mona, D. T. (2014). Retinopathy in non diabetics, diabetic retinopathy and oxidative stress: a new phenotype in Central Africa?. *International journal of ophthalmology*, 7(2), 293.

- Mann, C. J. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emergency Medicine Journal*, 20(1), 54-60.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). PRISMA 2009 Flow Diagram. *PLoS Med*, 6(7).
- Morita, H., & Nagai, R. (2010). Retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 363(3), 233-44.
- Palomer, X., González-Clemente, J. M., Blanco-Vaca, F., & Mauricio, D. (2008). Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(3), 185-197.
- Patrick, P. A., Visintainer, P. F., Shi, Q., Weiss, I. A., & Brand, D. A. (2012). Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus. *Archives of ophthalmology*, 130(6), 756-760.
- Payne, J., Ray, R., Watson, D., Delille, C., Rimler, E., Cleveland, J., ... & Srivastava, S. (2012). Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocrine Practice*, 18(2), 185-193.
- Penman, A., Hancock, H., Papavasileiou, E., James, M., Idowu, O., Riche, D. M., ... & Richardson, C. (2016). Risk Factors for Proliferative Diabetic Retinopathy in African Americans with Type 2 Diabetes. *Ophthalmic epidemiology*, 23(2), 88-93.
- Pietschmann, P., Schernthaner, G., & Woloszczuk, W. (1988). Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia*, 31(12), 892-895.
- Ren, Z., Li, W., Zhao, Q., Ma, L., & Zhu, J. (2012). The impact of 1, 25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β 1 in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 98(3), 474-480.
- Sayre, R. M., & Dowdy, J. C. (2007). Darkness at noon: sunscreens and vitamin D3. *Photochemistry and photobiology*, 83(2), 459-463.
- Shehab, D., Al-Jarallah, K., Mojiminiyi, O. A., Al Mohamedy, H., & Abdella, N. A. (2012). Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes?. *Diabetic medicine*, 29(1), 43-49.
- Stellingwerf, C., Hardus, P. L., & Hooymans, J. M. (2001). Two-field photography can identify patients with vision-threatening diabetic retinopathy a screening approach in the primary care setting. *Diabetes Care*, 24(12), 2086-2090.

Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44:155-63.

Taverna, M. J., Sola, A., Guyot-Argeon, C., Pacher, N., Bruzzo, F., Slama, G., ... & Selam, J. L. (2002). Taq I polymorphism of the vitamin D receptor and risk of severe diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 45(3), 436-442.

Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., De Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., ... & Neumiller, J. J. (2014). Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(4), 510-533.

Usluogullari, C. A., Balkan, F., Caner, S., Ucler, R., Kaya, C., Ersoy, R., & Cakir, B. (2015). The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC endocrine disorders*, 15(1), 1.

Valkusz, Z. (2011). Diabetes and osteoporosis. *Orvosi hetilap*, 152(29), 1161-1166.

Wiemer, N. G. M., Polak, B. C. P., & Veckeneer, M. A. H. (2006). Behandelingsmogelijkheden voor diabetisch macula-oedeem. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 150(40), 2183.

Wilkinson, C. P., Ferris, F. L., Klein, R. E., Lee, P. P., Agardh, C. D., Davis, M., ... & Group, G. D. R. P. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9), 1677-1682.

Wong, T. Y., Cheung, C. M., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. (2016). Diabetic Retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2.

Wu, L., Fernandez-Loaiza, P., Sauma, J., Hernandez-Bogantes, E., & Masis, M. (2013). Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J diabetes*, 4(6), 290-294.

Zhong, X., Du, Y., Lei, Y., Liu, N., Guo, Y., & Pan, T. (2015). Effects of vitamin D receptor gene polymorphism and clinical characteristics on risk of diabetic retinopathy in Han Chinese type 2 diabetes patients. *Gene*, 566(2), 212-216.

Webpagina's

American Diabetes Association Diabetes Care (2016). 'Standards of Medical Care in Diabetes 2014' Geraadpleegd op 15 februari op http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.long

WHO (2016). '10 facts about diabetes' Geraadpleegd op 15 februari op
<http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/>

DVN (2016). 'Cijfers diabetes' Geraadpleegd op 15 februari op
<https://www.dvn.nl/diabetes/over-diabetes/cijfers-diabetes>

Volksgesondheidszorg (2016). 'Diabetes mellitus' Geraadpleegd op 15 februari op
<https://www.volksgesondheidszorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie>

IDF (2015). 'Diabetes Atlas' Geraadpleegd op 15 februari op
<http://www.diabetesatlas.org/>

Auteursrechten

“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op hun werk te bezitten. Zij vrijwaarden de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming.”