

De werking van vitamine D ter preventie van mammacarcinoom



*Onderzoeksrapport
Joyce Asbroek & Aneta Obala*



Omslag

<http://jenniferawilson.wordpress.com/2009/09/17/mythbusters-facts-and-myths-about-breast-cancer/>

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldigen en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding huidtherapie slechts vermelden na verleende toestemming”.

Onderzoeksrapport

Werking van vitamine D ter preventie van het mammacarcinoom

Namen: **Joyce Asbroek & Aneta Obala**
Datum: 18-12-2009
E-mail adres: joyce.asbroek@student.hu.nl & aneta.obala@student.hu.nl
Opleiding: Huidtherapie
Opdracht: Onderzoeksrapport



Samenvatting

Samenvatting

In dit onderzoeksrapport ging onze interesse uit naar wat de preventieve werking van vitamine D op het mammacarcinoom is, omdat er nog niet veel over bekend is. Dit heeft tot de volgende hoofdvraag geleid: Welk wetenschappelijk bewijs is beschikbaar omtrent de preventieve werking van vitamine D bij het mammacarcinoom? Het doel van dit onderzoeksrapport is om door middel van een kwalitatief literatuuronderzoek, ondersteund door 31 bronnen, een duidelijk beeld te krijgen of vitamine D een preventieve werking heeft op het voorkomen van een mammacarcinoom.

Een gezond mens moet een waarde van vitamine D tussen de 78 nmol/L en 175 nmol/L in het bloed hebben om een mammacarcinoom te voorkomen. De hoeveelheid die nodig is om preventief te werken komt in diverse literatuur niet overeen. Er is een relatie gevonden tussen de preventieve werking van vitamine D en het leefgebied, seizoen, het aantal doorgemaakte zwangerschappen en eerder gebruikte hormoontherapie. Ook heeft de hoeveelheid van 1,25 dihydroxyvitamin D (de biologisch actieve vorm van vitamine D) een verband met het mammacarcinoom. Door te lage hoeveelheid van 1,25 dihydroxyvitamin D kan de vitamine D-receptor deze slecht registreren waardoor een verstoring in de celporfilieratie en celdifferentiatie ontstaat, wat kwaadaardige cellen als gevolg heeft. De laatste relatie is dat een hoger gehalte van vitamine D in het bloed bij premenopauzale vrouwen een lagere kans geeft op het krijgen van mammacarcinoom, bij postmenopauzale vrouwen is dit niet bewezen.

Dit onderzoeksrapport kan de hoofdvraag niet eenduidig beantwoorden.



Forward

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport gemaakt door Aneta Obala en Joyce Asbroek. Dit onderzoeksrapport is een onderdeel van de opleiding huidtherapie.

Dankzij goede samenwerking met Yamile Roding, onze begeleidster, is dit onderzoeksrapport tot een goed eind gekomen. Hiervoor willen wij haar dan ook bedanken.

Verder willen wij ook diegene bedanken die het onderzoeksrapport voor ons na hebben gekeken en die hebben geholpen bij de lay-out.

Ondanks andere activiteiten naast het schrijven van het onderzoeksrapport, is het ons toch gelukt om aan de afgesproken deadlines te voldoen. Het koste vaak enige moeite om een compromis te sluiten. Maar het is uiteindelijk allemaal gelukt.



Inhoudsopgave

Inhoudsopgave

Inleiding	1
1. Materiaal en methode	3
2. Resultaten	7
2.1 Werkingsmechanisme van vitamine D en de invloed op de mens	7
2.2 Noodzakelijke hoeveelheid vitamine D en de toedieningsvorm	10
2.3 Vitamine D en het verband met een mammacarcinoom	12
3. Discussie	15
4. Conclusie	17
Literatuurlijst	19
Bijlagen	
Bijlage 1. Logboek	21
Bijlage 2. Plan van aanpak	29
Bijlage 3. Betrouwbaarheid van informatiebronnen	31



Inleiding

De opleiding huidtherapie bevat vele verschillende elementen. Een van deze elementen is het schrijven van het onderzoeksrapport. Het rapport wat voor u ligt, betreft wat er wetenschappelijk bewezen is over de preventieve werking van vitamine D omtrent mammacarcinoom. Dit onderwerp is tot stand gekomen omdat tijdens de opleiding huidtherapie niet uitgebreid geïnformeerd wordt wat de preventieve werkingsmechanismen bij een mammacarcinoom zijn. Omdat mammacarcinomen steeds vaker voorkomen is het een relevant onderwerp, voor zowel de huidtherapeut als de maatschappij. Om ervoor te zorgen dat het mammacarcinoom minder vaak voorkomt, moeten alle preventieve maatregelen, die bekend zijn, toegepast gaan worden bij alle vrouwen. De nieuwe preventieve maatregelen, die in onze maatschappij nog niet wijdverbreid bekend zijn, moeten bekend gaan worden. Daarom is de keuze om in dit onderzoeksrapport op de onbekende preventieve werking van vitamine D in te gaan. Het doel van dit onderzoeksrapport is om door middel van een kwalitatief literatuuronderzoek een duidelijk beeld te krijgen of vitamine D een preventieve werking heeft op het voorkomen van een mammacarcinoom.

Er is gekozen voor de volgende hoofdvraag:

- Welk wetenschappelijk bewijs is beschikbaar omtrent de preventieve werking van vitamine D bij een mammacarcinoom?

Hieruit zijn de volgende deelvragen naar voren gekomen:

- Wat is de werking van vitamine D en wat is de invloed ervan op ons lichaam?
- Welke hoeveelheid vitamine D is noodzakelijk voor de mens en in welke vorm kan deze toegediend worden?
- Wat is evidence based bewezen over het verband tussen vitamine D en het voorkomen van het mammacarcinoom?

In dit onderzoeksrapport worden bepaalde begrippen veel gebruikt. Ter verduidelijking, volgt hieronder een definiëring.

Met het begrip *wetenschappelijk bewijs* wordt bedoeld vakkundige literatuur en betrouwbaar volgens de richtlijn van Cochrane. Wanneer mensen besluiten moeten nemen over wetenschappelijk onderbouwde medische behandelingen kan Cochrane worden gebruikt. Aan de hand van de checklisten die Cochrane heeft ontwikkeld kan het betrouwbaarheidsniveau bepaald worden.

Volgens Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne [RIVM] (2009) betekent *preventie* het voorkómen van ziekte en het beschermen en bevorderen van de gezondheid. In dit onderzoeksrapport wordt met preventieve werking bedoeld, de manier van het voorkómen van een mammacarcinoom.

Een *Mammacarcinoom* is een kwaadaardige tumor die uitgaat van borstcellen. Mammacarcinoom komt veel frequenter voor bij vrouwen dan bij mannen. Daarom zal in dit onderzoeksrapport alleen gesproken worden over vrouwen (American Cancer Society, 2009).

Postmenopauzale vrouwen zijn vrouwen die tenminste 12 maanden geleden hun laatste natuurlijke menstruele bloeding hebben gehad (Abbas, Linseisen, Slinger, Kropp, Mutschelknauss 2007).

Premenopauzale vrouwen zijn vrouwen die elke maand een natuurlijke menstruele bloeding hebben.

Vitamine D wordt in verschillende artikelen beschreven als één van de weinige vitamines die in het lichaam zelf worden aangemaakt. Dit gebeurt onder invloed van zonlicht (UV straling) of uit voeding. Vitamine D heeft als functie het verstevigen van botten en tanden (Bastiaanssen, Bastiaanssen, Jochems, Jüngen, & Tervoort, 2007; Bender, 2002; Bertone-Johnson, 2009; Holick, 2004; Janowsky et al, 2004; Kurylowicz, Bednarczuk, Nauman, 2007; Lin et al, 2007; Van De Rhee, De Vries & Coevergh 2006; Robsahm, Tretli, Dahlback & Moan, 2004; Rossi et al, 2009; Speers & Brown 2008; Voedingscentrum [VC], 1997; Welsh, 2004; William & Grant, 2002). Vitamine D is onder te verdelen in twee verschillende vormen, namelijk:

- *25 hydroxyvitamin D [25 (OH) D]* is een vorm van vitamine D die komt uit de voeding of synthese met de huid, die ontstaat nadat de previtamine D de lever is gepasseerd

- *1,25 dihydroxyvitamin D [1,25 (OH) D]* is de biologische actieve vorm van vitamine D. Deze ontstaat nadat 25 (OH) D de nier is gepasseerd (Bastiaanssen et al, 2007; Bender, 2002; Bertone-Johnson, 2009; Holick, 2004; Kurylowicz et al, 2007; Lin et al, 2007; Van De Rhee et al, 2006; Welsh, 2004).

Vitamine D-receptor [VDR] is een eindorgaan van een zenuw, deze receptor koppelt zich met de biologische actieve vorm van vitamine D. Deze komt voor in de darmen, botten, borst en colon (Bertone-Johnson, 2009; Bertone-Johnson et al, 2005; Doroszko, Gronowicz & Niedzielska, 2008; Holick, 2003; Kurylowicz et al, 2007; Lin et al, 2007; Van De Rhee et al, 2006; Welsh, 2004).

De hoeveelheid van vitamine D wordt weergegeven in *IE*. Deze afkorting staat voor Internationale Eenheid. 40 IE komt overeen met 1 microgram (Bender, 2002; VC, 1997).

In hoofdstuk 1 wordt beschreven welke methode is toegepast bij dit onderzoek en welke materialen daarvoor zijn gebruikt. In het tweede hoofdstuk worden de deelvragen kort beantwoord. In hoofdstuk 3 vindt de discussie plaats, wat inhoudt dat er een kritische terugblik plaatsvindt op de gemaakte keuzes. Hoofdstuk 4 geeft de conclusie weer met daarin de beantwoording van de hoofdvraag.



1. Materiaal en methode

1. Materiaal en methode

In dit hoofdstuk wordt vermeld welk onderzoeksdesign er is gekozen voor dit onderzoeksrapport en waarom. Vervolgens volgt een uitleg over de manier hoe de data voor dit onderzoek is verzameld en welke keuzes daarbinnen zijn gemaakt. Door middel van een tabel wordt er aangegeven hoe de dataverzameling plaatsgevonden heeft en als laatste wordt er vermeld hoe de gegevens zijn verwerkt.

Kijkend naar de hoofdvraagstelling en de deelvragen is er besloten dat de meta-analyse het beste *onderzoeksdesign* is voor dit onderzoeksrapport. In dit rapport wordt namelijk op meta niveau gekeken naar verschillende wetenschappelijke artikelen die de preventieve werking van vitamine D aantonen omtrent mammacarcinoom.

Om tot een betrouwbaar onderzoeksrapport te komen, is er gebruikt gemaakt van verschillende *onderzoeksinstrumenten*. Hiertoe behoort wetenschappelijke literatuur, verkregen via de databank Pubmed en Oxfordjournals. Tevens zijn er ook artikelen verkregen door middel van secundaire literatuurbestudering. Secundaire literatuur is literatuur die verkregen is uit de referenties van de gevonden full tekst artikelen. Naast wetenschappelijke artikelen is ook gebruik gemaakt van boeken vanuit de mediatheek van Hogeschool Utrecht en internetpagina's. Alle bronnen zijn terug te vinden in de literatuurlijst. De *materiaalverzameling* heeft plaatsgevonden door middel van zoektermen en criteria. Deze zijn te vinden in de tabel.

Waar gezocht	Zoektermen	Criteria	Tijdvak	Hits
Pubmed	Prevention of breast cancer	- Full tekst verkrijgbaar - Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Vanaf september 2009 t/m oktober 2009	19213
Pubmed	Vitamin d and breast cancer	- Full tekst verkrijgbaar - Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Vanaf september 2009 t/m oktober 2009	843
Pubmed	Vitamin d and cancer	- Full tekst verkrijgbaar - Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Vanaf september 2009 t/m oktober 2009	5553
Pubmed	Vitamin d	- Full tekst verkrijgbaar - Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Vanaf september 2009 t/m oktober 2009	46456
Pubmed	Vitamin D and insufficiency and multiethnic and cohort and breast and cancer and survivors	- Full tekst verkrijgbaar - Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Vanaf september 2009 t/m oktober 2009	1
Pubmed	Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors	- Full tekst verkrijgbaar - Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Vanaf september 2009 t/m oktober 2009	1
www.oxfordjournals.org	History of breast cancer	- Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Vanaf september 2009 t/m oktober 2009	544577
www.oxfordjournals.org	Breast cancer	- Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Oktober 2009	124521
www.oxfordjournals.org	Vitamine D	- Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Oktober 2009	836352
www.oxfordjournals.org	Vitamin D and cancer	- Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Oktober 2009	1170126
www.oxfordjournals.org	Vitamin D and breast cancer	- Engelse taal - Artikelen < 5 jaar	Oktober 2009	834667
Mediatheek HU/FG	mammacarcinoom	Engels en Nederlands	Oktober 2009	2
Mediatheek HU/FG	borstkanker	Engels en Nederlands	Oktober 2009	16
Mediatheek HU/FG	Vitaminen	Engels en Nederlands	Oktober 2009	10

Zoals gezegd, zijn er ook artikelen verkregen aan de hand van andere, recente full tekst artikelen. Uit het artikel 'Evaluation of vitamine D deficiency in breast cancer patiënt on bisphosphonates' zijn drie andere full tekst artikelen verkregen.

De gebruikte zoektermen behoren tot Mesh trefwoorden. Deze zorgen ervoor dat de zoekmachine de meest relevante artikelen vindt. De *verwerking* van de literatuur heeft als volgt plaatsgevonden. De gevonden artikelen zijn ten eerste beoordeeld op de titel en de samenvatting. Vervolgens is er gekeken of het artikel betrouwbaar was aan de hand van Cochrane. Hoe lager het betrouwbaarheidsniveau, hoe betrouwbaarder het artikel is. Van betrouwbaarheidsniveau 1 is maar één artikel gevonden. Er zijn zeven artikelen gevonden met betrouwbaarheidsniveau 2. In dit onderzoeksrapport zijn drie artikelen van betrouwbaarheidsniveau 3 gebruikt. Er is één artikel van betrouwbaarheidsniveau 4 gebruikt. Niveau 5 is met zeven artikelen vertegenwoordigd in dit onderzoeksrapport. Van betrouwbaarheidsniveau 6 zijn zeven bronnen gevonden. Tot niveau 6 zijn de richtlijnen en boeken gerekend. Van het laatste niveau 7 zijn er vier artikelen gebruikt (zie bijlage 2). De reden dat het betrouwbaarheidsniveau van de artikelen niet heel hoog ligt, is omdat er simpelweg niet veel literatuur was van een hoger betrouwbaarheidsniveau. Soms werden er wel artikelen gevonden met hoger niveau, maar deze waren beveiligd met een toegangscode, waardoor ze niet full tekst verkrijgbaar waren.

Nadat de betrouwbaarheidsniveaus zijn bepaald, zijn de artikelen vertaald en samengevat.

Ondanks dat er bij de criteria is aangegeven dat niet gezocht moet worden naar artikelen ouder dan vijf jaar, zijn er toch artikelen gebruikt die ouder zijn dan vijf jaar. De reden daarvoor is dat bepaalde informatie in de loop van de jaren niet is veranderd en daarom zijn deze toch nuttig. Een andere reden dat oudere artikelen zijn gebruikt is, dat er full tekst artikelen verkregen zijn uit andere artikelen. Er is voor gekozen om deze artikelen in full tekst op te zoeken en niet een secundaire verwijzing in de tekst neer te zetten. Omdat secundaire verwijzingen het rapport minder betrouwbaar maken.



2. Resultaaten

2. Resultaten

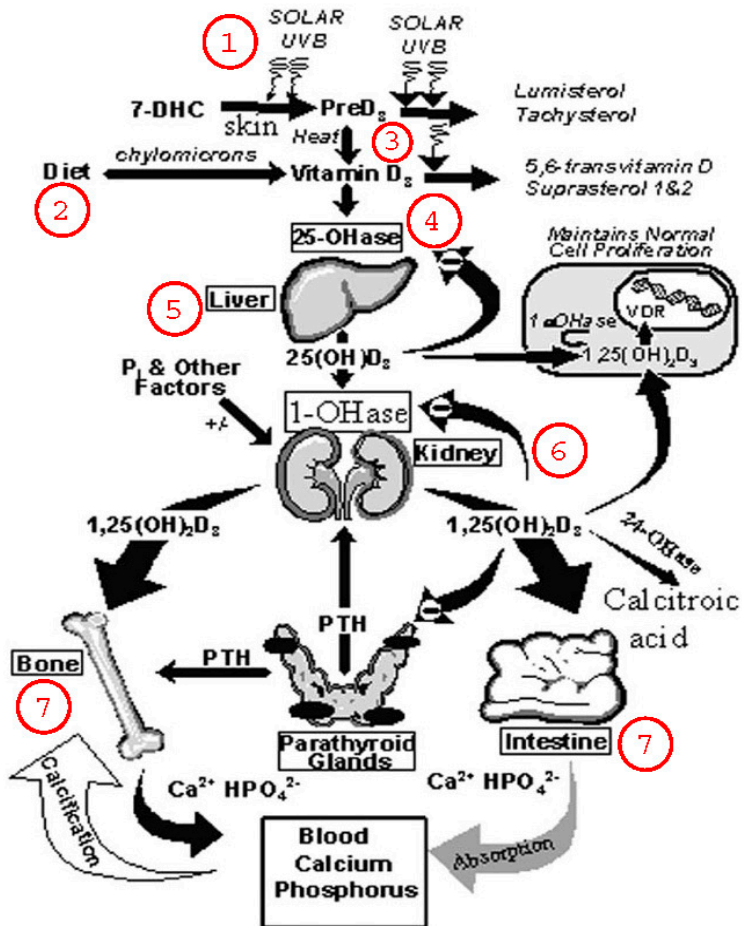
In dit hoofdstuk wordt weergegeven wat het werkingsmechanisme van vitamine D is en wat de invloed van deze vitamine is voor de mens in zijn algemeenheid. Vervolgens wordt de noodzakelijke hoeveelheid van vitamine D voor de mens beschreven en in welke vorm deze toegediend kan worden. Als laatste vindt er een beschrijving plaats over het verband tussen vitamine D en het mammacarcinoom.

2.1 Werkingsmechanisme van vitamine D en de invloed op de mens

Vitamine D is ontdekt in de jaren 1919-1924 (Doroszko et al, 2008). Deze vitamine is een organische stof en heeft verschillende functies in het lichaam, die verderop worden uitgewerkt. Als eerste volgt een bespreking van het werkingsmechanisme van vitamine D in het lichaam.

Het *werkingsmechanisme* van vitamine D wordt ondersteund door onderstaand figuur. Vervolgens wordt dit figuur stapsgewijs uitgelegd op de volgende pagina.

Figuur 1. Werkingsmechanisme van vitamine D in ons lichaam



Bron: M.F. Holick / Progress in Biophysics and Molecular Biology 92 (2006)

Stap 1. UV-straling wordt geabsorbeerd door de aanwezige 7-dehydrocholesterol (een enzym) in de huid. De frequentie waar UV-straling in wordt uitgedrukt is de nanometer [nm]. Deze moet een waarde tussen 280-320 nm hebben, om geabsorbeerd te worden (Bender, 2002; Holick, 2004; Kurylowicz et al, 2007; Mullin et al, 2007; William et al, 2002).

Stap 2. Een andere manier om vitamine D binnen te krijgen is door vitamine D-rijke voeding.

Stap 3. Door UV-straling die warmte heeft veroorzaakt, en voeding wordt er previtamine D gevormd (Bastiaanssen, 2007; Bender, 2002; Grobe, 2009; Holick, 2007; Kurylowicz et al, 2007; Lin et al, 2007; Robsahm, Tretli, Dahlback & Moan, 2003). Dit is een voorloper van vitamine D.

Stap 4. Previtamine D wordt vervolgens opgenomen in de bloedbaan.

Stap 5. Daarna wordt previtamine D in de lever omgezet in 25 hydroxyvitamine D (25 (OH) D genoemd) (Bastiaanssen et al, 2007; Bender, 2002; Bertone-Johnson, 2009; Bertone-Johnson et al, 2005; Holick, 2004; Kurylowicz et al, 2007; Lin et al, 2007; Van De Rhee et al, 2006; Welsh, 2004). Een bepaalde hoeveelheid van 25 (OH) D circuleert in het lichaam. Door middel van bloedprikken geeft dit de zogeheten vitamine D status weer (Bender, 2002; Holick, 2004; Holick, 2009; Lin et al, 2007; Welsh, 2004). Een bloedonderzoek kan dus aangeven wat de vitamine D status van iemand op dat moment is.

Stap 6. Wanneer de circulerende 25 hydroxyvitamine D de nieren passeert, wordt deze omgezet in 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25 (OH) D genoemd) (Bastiaanssen et al, 2007; Bender, 2002; Bertone-Johnson, 2009; Bertone-Johnson et al, 2005; Holick, 2004; Kurylowicz et al, 2007; Lin et al, 2007; Van De Rhee et al, 2006; Welsh, 2004). In de artikelen van Abbas en collega's (2007), Bender (2002), Bertone-Johnson (2005), Holick (2004), Lin en collega's (2007), Mullin en collega's (2007) en Welsh (2004) wordt 1,25 (OH) D beschreven als de biologisch actieve vorm van vitamine D.

Stap 7. 1,25 (OH) D bindt zich vervolgens aan de vitamine D-receptoren. Deze receptoren bevinden zich in de darmen, botten, borst en colon (Bertone-Johnson, 2009; Bertone-Johnson et al, 2005; Doroszko et al, 2008; Holick, 2003; Kurylowicz et al, 2007; Lin et al, 2007; Van De Rhee et al, 2006; Welsh, 2004).

De verschillende *invloeden* van vitamine D op de mens zijn:

1. Handhaving van calcium- en fosfor homeostase
2. Cellulaire groei en differentiatie van stamcellen
3. Vorming van macrofagen

Ad 1. De *handhaving* van het normale niveau van *calcium en fosfor* één van de meest genoemde functies van vitamine D (Bastiaanssen et al, 2007; Bender, 2002; Mullin et al, 2007; Speers et al, 2008; VC, 1997; Welsh, 2004). In de artikelen van Bastiaanssen en collega's (2007), Bender (2002) en VC (1997) wordt gezegd dat het calcium homeostase geregeld wordt, omdat vitamine D ervoor zorgt dat calcium opgenomen wordt uit de voeding en geresorbeerd uit de nier tubuli. Verder komt naar voren dat vitamine D het fosfaat resorptie bevordert, waardoor het fosfaat homeostase op peil wordt gehouden. Door calcium en fosfaat evenwicht ontstaat bot- en tandvorming, mineralisatie en een intact skelet (Bastiaanssen et al, 2002; Bender, 2002; Van De Rhee et al, 2006; Speers et al, 2008; VC, 1997; Welsh, 2004). In paragraaf 2.3 is de invloed van vitamine D op het mammacarcinoom terug te vinden.

Ad 2. De betrokkenheid in de *cellulaire groei en differentiatie van de stamcellen* (Bertone-Johnson et al, 2005; Janowsky et al, 1999; Rossi et al, 2009; William et al, 2002;). Helaas wordt dit proces in de gevonden literatuur niet precies uitgelegd.

Ad 3. In een tweetal artikelen van Bastiaanssen en collega's (2007) en Bender (2002) wordt vermeld dat vitamine D in kleine mate nodig is voor de *vorming van macrofagen*. Macrofagen zijn bepaalde afweercellen. In deze artikelen is niet terug te vinden wat deze macrofagen doen in verband met vitamine D.

2.2 Noodzakelijke hoeveelheid vitamine D en de toedieningsvorm

Vitamine D is noodzakelijk voor het menselijk lichaam zoals ook in paragraaf 2.1 is beschreven. Er zijn verschillende vormen om deze vitamine toe te dienen en verschillende gegevens die aangeven hoeveel van deze vitamine noodzakelijk is.

In de onderzoeken is niet alleen gekeken naar welke hoeveelheid een beschermende werking heeft maar ook wat de concentraties voor gezonde mensen moeten zijn om aan de vitamine D status te voldoen.

De *noodzakelijke hoeveelheid* van vitamine D wordt uitgedrukt in speciaal daarvoor gebruikte eenheden. Niet elke bron heeft dezelfde eenheid gebruikt. Dit maakt het lastig om een duidelijk antwoord op dit deel van de deelvraag te geven.

In het onderzoek van Holick (2004) is vastgesteld dat de minimale hoeveelheid van 25 (OH) D ongeveer 78 nmol/L (30 ng/ml) is en dat de maximale hoeveelheid ongeveer 125 nmol/L (50 ng/ml) is. Om de calcium- en fosfor homeostase op peil te houden adviseren de meeste endocrinologen om aan een minimale hoeveelheid van 20 ng/mol 25 (OH) D te voldoen (Wang-Gillam, Miles & Hutchins, 2008). Volgens onderzoek van Kurylowicz en collega's (2007), moet bij een gezond mens een hoeveelheid van 100-250 nmol/L 25 (OH) D in het bloed circuleren. Hieruit komt dat de vitamine D status een gemiddelde tussen de 78 nmol/L en 175 nmol/L moet hebben.

Wanneer er een tekort is aan vitamine D wordt dit verschijnsel vitamine D deficiëntie genoemd. De gevolgen hiervan zijn hieronder genoemd. In deze paragraaf wordt niet ingegaan op alle genoemde ziektes, behalve op het mammacarcinoom. Omdat dit het onderwerp is van dit onderzoeksrapport is. (Holick, 2004; Marlevede, 1989; met uitzondering van multiple scleroses en diabetes mellitus type 1 Kurylowicz et al, 2007).

* Ontwikkeling van rachitis bij kinderen (Holick, 2009; Mullin et al, 2007)

* Abnormale tandvorming, cariës

* Osteomalatia bij volwassenen

* Osteoporose

* Mammacarcinoom

* Hart- en vaatziekten

* Multiple scleroses

* Reumatoïde artritis

* Diabetes Mellitus type 1

* Spierzwakte

In het onderzoek van Grant en Garland (2004) wordt beweerd dat vitamine D deficiëntie de sterftecijfers van een mammacarcinoom verhoogd. Daarom is het belangrijk om het niveau van vitamine D op peil te houden. Meer verbanden tussen het mammacarcinoom en vitamine D wordt in paragraaf 2.3 aangegeven.

Er zijn verschillende *toedieningsvormen* van vitamine D. Eén daarvan is synthese van vitamine D door middel van zonlicht (Bastiaanssen et al, 2007; Bender, 2002; Holick, 2004; Lin et al, 2007; Van De Rhee et al, 2006; Robsahm et al, 2003; Rossi et al, 2009; VC, 1997; Welsh, 2004; William et al, 2002). Holick (2004) en Robsahm en collega's (2003) vinden blootstelling aan de zon het meest effectief en de meest gezonde vorm van vitamine D toediening. Een dagelijkse blootstelling van tien minuten aan UV-straling op handen en gezicht levert voldoende hoeveelheid van deze vitamine op om verschillende ziektes te voorkomen (Robsahm et al, 2003). Helaas neemt de cutane synthese van vitamine D met de leeftijd af. Dit komt waarschijnlijk door de verminderde hoeveelheid van oestrogeen in het bloed wat als gevolg heeft dat er minder cutane vitamine D wordt geproduceerd (Bertone-Johnson, 2007). In de gevonden literatuur wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende huidtypes. Daarom wordt dit onderwerp niet verder uitgewerkt.

Naast zonlicht, kan vitamine D verkregen worden door een aantal voedingsbronnen. De precieze hoeveelheid van vitamine D in enkele producten is weergegeven in tabel 1. Vitamine D kan verkregen worden door het eten van onder andere vette vis. Van nature bevat ei ook een kleine hoeveelheid vitamine D (Bastiaanssen et al, 2007; Bender, 2002; Holick, 2004; Rossi et al, 2009; Marlevede, 1989). Uit het artikel van Abbas en collega's (2007), Bender (2002), Holick (2004), Marlevede (1989) en Robsahm en collega's (2003) wordt levertraan gemeld als een voedingsbron waar van nature vitamine D inzit. De laatste voedingsbron waar van zichzelf een geringe hoeveelheid vitamine D inzit, is volgens Bastiaanssen en collega's (2007), Marlevede (1989), Rossi en collega's (2009) en VC (1997) vlees. Er zijn niet alleen voedingsbronnen, waarvan nature vitamine D inzitten. Er zijn ook voedingsbronnen waar vitamine D aan toegevoegd is. Dit mag alleen maar bij voedingsmiddelen toegevoegd worden als er sprake is van vervanging of herstel (VC, 1997). Enkele van deze voedingsbronnen zijn margarine en halvarine (Bastiaanssen et al, 2007; VC, 1997). Melk (Holick, 2004; Lin et al, 2007; VC, 1997), kaas (Rossi et al, 2009), bestraalde champignons, granen en sinaasappelsap (Holick, 2004) bevatten ook vitamine D.

Tabel 1. Hoeveelheid vitamine D in enkele producten

Voedingsmiddel	IE vitamine D per 1 gram
Levertraan van Heilbot	2.000-4.000
Kabeljauw	60-300
Mosselen en oesters	0,05
Zalm	2-8
Paddenstoelen	0,8-1,25
Runderlever	0,05
Schapelever	0,02
Kippenlever	0,06
Eidooier	1,5-5
Koemelk	0,02-0,2
Room	0,5
Kaas	0,3
Vlees	0,04

Bron: Marlevede, M (1989); *Vitamines en hormonen*. België: Universitaire Pers Leuven

2.3 Vitamine D en het verband met een mammacarcinoom

Sinds ontdekt is dat vitamine D een belangrijke rol speelt in de celdifferentiatie, is de vraag ontstaan of/en in welke mate vitamine D invloed kan hebben op kankercelontwikkeling. Er wordt gesuggereerd dat vitamine D mogelijk een preventieve werking kan hebben op het ontstaan van verschillende soorten kanker (Bertone- Johnson et al, 2005; Doroszkowski et al, 2008; Grobe, 2009; Holick, 2004; Janowsky et al, 1999; Van De Rhee et al, 2006; Robsahm et al, 2003). Hierdoor zijn verschillende wetenschappers begonnen met het onderzoeken in welke mate en in welke toedieningsvorm vitamine D mogelijk een preventieve werking kan hebben op het ontstaan van een mammacarcinoom.

Uit wetenschappelijke literatuur zijn verschillende *verbanden* van vitamine D op het mammacarcinoom gevonden. Deze verbanden zijn:

1. Leefgebied
2. Seizoen
3. Hoeveelheid vitamine D
4. Hormoontherapie
5. Vitamine D-receptor [VDR]
6. 1,25 (OH) D
7. Zwangerschap
8. Menopauzale status

Ad 1. De meeste hoeveelheid vitamine D wordt uit de synthese met de zon gehaald (paragraaf 2.1). De sterkte van UV-straling varieert per leefgebied (Holick, 2009; Van De Rhee et al, 2006; Robsahm et al, 2003; William et al, 2002). Volgens Kurylowicz en collega's (2007) hebben *leefgebieden* liggende op breedtegraden hoger dan 34° N/S, waar Canada en Noord-Amerika onder vallen, verminderde hoeveelheid van UV-straling. Hierdoor loopt de daar woonde bevolking meer kans op het ontwikkelen van veel ziektes, onder ander een mammacarcinoom. Mullin en collega's (2007) en William en collega's (2002) beweren in hun artikel dat mensen wonende in noordelijke regio's van de Verenigde Staten tweemaal zo veel risico lopen op sterven aan kanker in vergelijking met mensen wonende in zuidelijke regio's van dit land. Uit epidemiologische studies die weergegeven zijn in Holick (2009) blijkt, dat leven verder van de evenaar af, het risico op veel vormen van kanker verhoogd. Dit komt omdat de sterkte en duur van de UV-straling in leefgebieden verder van de evenaar af, aanzienlijk minder is dan in leefgebieden dicht bij de evenaar. Hierdoor is in deze leefgebieden de gevormde hoeveelheid van vitamine D in de huid lager. Met deze kennis heeft Robsahm en collega's (2003) onderzocht hoe de UV-straling binnen Noorwegen is verdeeld. Het onderzoek is in Noorwegen uitgevoerd omdat dit land op verschillende breedtegraden ligt. In dit onderzoek wordt gesuggereerd dat in noord Noorwegen de kans op het krijgen van een mammacarcinoom verhoogd is. De resultaten van dit onderzoek ondersteunen het idee dat de hoeveelheid van vitamine D lager wordt door de verminderde hoeveelheid van UV-straling. Helaas hebben de onderzoekers geen rekening gehouden met het feit dat de Noren de ontbrekende vitamine D door UV-straling compenseren met inname van levertraan en vette vis.

Ad 2. Het *seizoensgebonden* risico op het ontstaan van mammacarcinoom wordt vaak opgenoemd in de literatuur (Holick, 2009; Van De Rhee et al, 2006; Robsahm et al, 2003; William et al, 2002). De hoeveelheid UV-straling is seizoensgebonden. Tijdens de winter in noord Noorwegen is er weinig UV-straling. Hoewel de zon in de winter wel het dichtst bij de aarde staat, wordt in dit seizoen toch de minste UV-straling waargenomen, omdat deze tegengehouden wordt door de ozonlaag (Holick, 2003; Holick, 1994; Holick, 2004; McCollum et al, 2005). Het onderzoek van Robsahm en collega's (2003) geeft aan dat de meeste sterfte aan het mammacarcinoom plaatsvindt in de seizoenen met minder UV-straling, namelijk de herfst en winter.

Ad 3. De *hoeveelheid* vitamine D wordt in diverse onderzoeken uitgedrukt in verschillende eenheden.

Volgens Gorham, Garland, Garland en collega's (2007, zoals geciteerd in Holick (2009) en Speers en Brown 2008) is een hoeveelheid van 1000 IE per dag optimaal om zijn preventieve werking uit te oefenen. Dit komt bijvoorbeeld overeen met 333 gram eidooier of 100 gram koemelk. Volgens Grant en Garland (2004) levert een hoeveelheid van 50 nmol/l (20 ng/mL) al een verminderd risico van 30 tot 50 % op het ontwikkelen van het mammacarcinoom. Een ander onderzoek van Garland, Garland en Gorham (n.d.) suggereert dat een dagelijkse inname van vitamine D-rijke voedingsstoffen, met een hoeveelheid van 800 IE, een verminderde incidentie en een lager sterftecijfer oplevert bij het ontwikkelen van een mammacarcinoom. Uit Rossi en collega's (2009) bleek dat inname van 143 IE een beschermende werking heeft tegen het ontwikkelen van een mammacarcinoom (Rossi et al, 2009). Volgens het onderzoek van Welsh (2004) heeft een concentratie van 35-100 nmol/L een remmende werking op de groei van borstklieren. Uit al deze verschillende gegevens is het niet mogelijk een conclusie te trekken.

Ad 4. Abbas en collega's (2007) geven aan dat vrouwen die nog nooit *hormoontherapie* gebruikt hebben meer risico lopen op het ontwikkelen van een mammacarcinoom dan vrouwen die deze methode momenteel gebruiken of hebben gebruikt. Met hormoontherapie worden middelen met hormonen bedoeld. Het maakte niet uit welk soort hormoontherapie deze patiënten gebruikten (oestrogeen of een combinatie van oestrogeen en progestageentherapie). Dit veroorzaakt een stijging van 25 (OH) D in het bloed. Wat een beschermende factor is bij de preventie van het mammacarcinoom.

Ad 5. Zoals eerder is aangegeven komt *VDR* voor in de borstklier. De rol die VDR speelt in de borstklier is dat deze de hoeveelheid van 1,25 (OH) D waarneemt. Op het moment dat er te weinig vitamine D wordt aangemaakt en dus te weinig 1,25 (OH) D wordt geproduceerd, kan de functie van celproliferatie en celdifferentie verstoord raken. Wat als gevolg heeft dat er woekering van kwaadaardige cellen ontstaat. Deze kan uiteindelijk leiden tot het krijgen van een mammacarcinoom en ander kankers (Doroszko et al, 2008; Rossi et al, 2009; Welsh, 2004).

Ad 6. Janowsky en collega's (1999) hebben ontdekt, dat vrouwen boven de 54 jaar (veelal postmenopauzale vrouwen) met een laag niveau van 1,25 (OH) D in het bloed, meer risico hebben op het krijgen van een mammacarcinoom dan vrouwen van 54 jaar of jonger (premenopauzaal). Met deze kennis zijn Bertone-Johnson en collega's (2005) verder gegaan om erachter te komen of hoge concentraties van 1,25 (OH) D én 25 (OH) D meer effecten kunnen hebben om een mammacarcinoom te voorkomen. Ze ontdekten dat deze vormen van vitamine D enige invloed hebben bij vrouwen boven de 60 jaar en geen effect bij jonge vrouwen (premenopauzaal). Vervolgens concludeerden ze dat de hoeveelheid van 25 (OH) D een beter beeld geeft over het ontstaansrisico van een mammacarcinoom dan 1,25 (OH) D. Onderzoek van Bertone-Johnson (2009) suggereert, in tegenstelling tot het boven genoemd onderzoek, dat de hoeveelheid van 25 (OH) D in het bloed beter het risico op een mammacarcinoom kan voorspellen dan de hoeveelheid van 1,25 (OH) D samen met 25 (OH) D.

Abbas en collega's (2007) zeggen juist weer dat vitamine D meer preventieve werking biedt bij vrouwen met lage 25 (OH) D concentraties, dan bij vrouwen met een hoge concentratie van 25 (OH) D. Helaas was dit een onderzoek uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen die ooit hormoontherapie hebben gebruikt, waardoor de resultaten beïnvloed kunnen zijn.

Ad 7. Abbas en collega's (2007) spreken over de preventieve werking van 25 (OH) D op een mammacarcinoom bij vrouwen die minder dan twee keer een *zwangerschap* hebben gehad. Deze was minder goed dan bij vrouwen die drie keer of meer zwanger waren. Hoe meer doorgemaakte zwangerschappen des te minder oestrogeen. Anti-oestrogenen in combinatie met 1,25 (OH) D veroorzaken de antikankercel ontwikkeling van vitamine D. Hoe meer anti-androgenen in het lichaam van de vrouw hoe meer vitamine D de kankercelontwikkeling van het mammacarcinoom kan voorkomen.

Ad 8. Het laatste verband is te vinden in de *menopauzale status*. Lin en collega's (2007) hebben bevonden dat premenopauzale vrouwen met een algemeen hoger calcium- en vitamine D status, een lagere kans hebben op het krijgen van een mammacarcinoom. Vitamine D verkregen uit uitsluitend aanvullende bronnen en zuivelproducten, werkt niet preventief bij premenopauzale mammacarcinoom.

Lin en collega's (2007) en McCullough en collega's (2005) hebben aangetoond dat bij postmenopauzale mammacarcinoom een hogere vitamine D status geen werking heeft. Een lage vitamine D status heeft wel een verband met de hormoon gevoeligheid van premenopauzale mammacarcinoom. Dit verband werd niet gevonden bij postmenopauzale mammacarcinoom (Lin et al, 2007). Er is over dit verband weinig recente literatuur te vinden. Daarom kan dit aspect niet verder uitgebreid worden.



3. Discussie

3. Discussie

In dit hoofdstuk worden de onderzoeksresultaten met de bevindingen uit de literatuur vergeleken. De gemaakte keuzes worden besproken en er wordt aangegeven waar tegenaan is gelopen.

Het zoeken naar literatuur is een ingewikkeld proces waar veel fouten kunnen optreden en waar veel problemen in voor kunnen komen. Het feit dat studenten gratis toegang hebben tot de wetenschappelijke literatuur wil niet zeggen dat de literatuur in full tekst beschikbaar is. Door dit feit zijn in dit onderzoeksrapport minder recente artikelen gebruikt en die niet zo'n hoog betrouwbaarheidsniveau hebben.

In de databank is gezocht naar informatie over vitamine D. Tijdens het verwerken van literatuur bleek dat in sommige artikelen vitamine D anders wordt genoemd. Hierdoor ontstonden soms onduidelijkheden bij het bestuderen van de literatuur. Dit probleem is in een dusdanig laat stadium ontdekt dat ervoor is gekozen om gebruik te maken van de reeds gevonden artikelen en niet verder te zoeken naar andere artikelen hierover. Tijdens het zoekproces is in de literatuur gezocht naar de invloeden van vitamine D op het menselijk lichaam. Helaas is er geen literatuur gevonden waarin deze invloeden duidelijk zijn beschreven. Een mogelijke verklaring daarvoor is dat er niet specifiek gezocht is naar alleen literatuur hierover, maar telkens in combinatie met het mammacarcinoom.

Tijdens het bestuderen van de literatuur voor dit onderzoeksrapport werd ondervonden dat er in verschillende artikelen onderscheid wordt gemaakt tussen premonopauzaal, postmenopauzaal en geen menopauzale status. Dit heeft er toe geleid dat het onderzoeksrapport ook niet voor één specifieke menopauzale status is geschreven. Wat het trekken van een conclusie ook moeilijker maakt.

Bij het bestuderen van de invloed dat vitamine D heeft op celniveau, werd gevonden dat hierbij de vitamine D-receptor een belangrijke rol speelt. Tot nu toe is er geen wetenschappelijk onderzoek gevonden om een duidelijk antwoord te krijgen wat deze receptor precies doet en in welke mate deze invloed heeft op het mammacarcinoom.

Tijdens het verwerken van de literatuur wordt een antwoord gevonden op de noodzakelijke hoeveelheid van vitamine D voor een gezond mens. Het antwoord is een gemiddelde van alle gevonden informatie hierover.

Helaas wordt er geen literatuur gevonden waaruit eenduidig antwoord werd verkregen hoeveel van deze vitamine noodzakelijk is om preventief te werken tegen mammacarcinoom.

In de literatuur worden allemaal verschillende eenheden en hoeveelheden genoemd, waardoor het onmogelijk werd om een eenduidig antwoord of een gemiddelde te geven.

Vitamine D wordt gesynthetiseerd door de huid. In paragraaf 2.1 wordt verteld hoe lang blootstelling aan de zon nodig is om dit proces in werking te zetten. In de gevonden literatuur werd geen onderscheid gemaakt tussen de huidtypes en de eventuele afwijkingen in de duur van de blootstelling waaraan deze huidtypes moeten voldoen. Er is dan ook voor gekozen om dit onderwerp niet uitgebreid in het onderzoeksrapport aan bod te laten komen.

Dit onderzoeksrapport kan geen duidelijk antwoord geven op de hoofdvraag omdat gevonden wetenschappelijke literatuur geen eenduidige antwoord geven kan op de vraag of vitamine D een preventieve werking uitoefent op het mammacarcinoom. De reeds gevonden wetenschappelijke onderzoeken worden onvolledig uitgevoerd of er wordt geen rekening gehouden met uitzonderlijke aspecten die van invloed kunnen zijn op de resultaten. Sommige onderzoeken hebben deelaspecten gevonden die andere onderzoeken niet bevestigen. Daarom is er vanuit gegaan dat deze deelaspecten kloppen. Dit maakt het lastig voor de onderzoekers om een conclusie trekken.



4. Conclusie

4. Conclusie

Vitamine D is noodzakelijk voor het goed functioneren van het menselijk lichaam en het voorkomt sommige ziektes. Dit komt door de het breder scala aan functies van deze vitamine. Het handhaven van het fosfaat- en calciumgehalte is er één van. De tweede functie is de betrokkenheid in de cellulaire groei en differentiatie van de stamcellen. In kleine mate heeft vitamine D ook invloed op het ontwikkelen van macrofagen.

Er zijn twee mogelijkheden om vitamine D binnen te krijgen. De meest effectieve manier is door middel van de blootstelling aan de zon. Daarnaast kan vitamine D door voeding binnen gekregen worden. Vitamine D-rijke producten zijn onder andere vette vis, levertraan, vlees, ei, runderlever, schapenlever en kippenlever. Producten, waar vitamine D aan toegevoegd wordt, zijn: margarine, halvarine, melk, kaas, room, bestraalde champignons, sinasappelsap en granen.

Het werkingsmechanisme van vitamine D in het lichaam begint bij de synthese in de huid of door middel van voeding. De gevormde previtamine D wordt opgenomen in de bloedbaan. Vervolgens passeert dit bloed de lever waar 25 (OH) D wordt gevormd. Dit is geen actieve vorm van vitamine D. Pas als 25 (OH) D de nieren passeert, wordt deze vitamine biologisch gezien actief in de vorm van 1,25 (OH) D.

Uit dit onderzoeksrapport blijkt dat de vitamine D status van een gezond mens tussen de 78 nmol/L en 175 nmol/L moet zijn. De eenheden voor de noodzakelijke hoeveelheid van vitamine D die nodig is om zijn preventieve werking uit te oefenen lopen in diverse onderzoeken zeer uiteen, zodat het moeilijk maakt om een eenduidige conclusie te trekken.

Het verband tussen vitamine D en het mammacarcinoom komt in vele studies naar voren.

Externe factoren zoals leefgebied en seizoen hebben een verband, namelijk hoe minder blootstelling aan de zon hoe meer risico op het krijgen van een mammacarcinoom.

Interne factoren zijn het aantal doorgemaakte zwangerschappen en eerder gebruikte hormoontherapie. Hierdoor vermindert het aantal oestrogeen in het bloed bij vrouwen wat in combinatie met vitamine D een preventieve werking uitoefent. Een laag niveau van 1,25 (OH) D in het bloed verhoogt de kans op het krijgen van een mammacarcinoom. 1,25 (OH) D wordt geregistreerd door de VDR. Een te laag niveau hiervan veroorzaakt een verstoring in de celproliferatie en celdifferentie wat als gevolg heeft dat er kwaadaardige cellen ontstaan. Er is een verschil gevonden over de preventieve werking van vitamine D bij pre- en postmenopauzale vrouwen ter voorkoming van mammacarcinoom. Namelijk dat een hoger gehalte van vitamine D in het bloed bij premenopauzale vrouwen een lagere kans geeft op het krijgen van een mammacarcinoom, bij postmenopauzale vrouwen is dit niet bewezen. Dit wetende is het antwoord op de hoofdvraag van dit onderzoeksrapport, dat er evidence based veel bewezen is over de preventieve werking van vitamine D. Maar deze bewijzen lopen zeer uiteen waardoor de hoofdvraag niet eenduidig beantwoord kan worden (zie hoofdstuk 3). Dit heeft als gevolg dat er geen suggesties gedaan kunnen worden voor toepassingen van de resultaten. Concluderend kan worden aanbevolen om meer onderzoeken uit te voeren naar de preventieve werking van vitamine D, waarbij verschillende factoren uitzonderlijk nogmaals onderzocht worden.

Literatuurlijst

Abbas, S., Linseisen, J., Slanger, T., Kropp, S., Mutschelknauss, E., Flesch-Janys, D., et al. (2007). Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of postmenopausal breast cancer - results of a large case-control study. *Oxford University Press*, 10, 1-26

American Cancer Society (2009). What Is Breast Cancer? Gevonden op 9 oktober 2009, op http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_1X_What_is_breast_cancer_5.asp?sitearea

Bastiaanssen, C. A., Bastiaanssen, E. H. C., Jochems, A. A. F., Jüngen, IJ. D. & Tervoort, M.J. (2007). *Fysiologie en anatomie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum

Bender, D. A. (2002). *Introduction to nutrition and metabolism*. Londen: Taylor & francis.

Bertone-Johnson, E. R. (2007). Vitamin D and breast cancer. *Elsevier*, 19, 462-467

Bertone-Johnson, E. R., Chen, W. Y., Holick, M. F., Hollis, B. W., Colditz, G. A., Willet, W. C., et al., (2005). Plasma 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(8), 1991-1997

Doroszko, A., Gronowicz, E., Niedzielska, E. (2007). Cholekalcyferol a procesy wzrostu i roznicowania komorek- znaczenie w terapii onkologicnej. *Onkol. Pol*, 11, 15-18

Garland, C. F., Garland, F. C., Gorham, E. D.(n.d.). Calcium and Vitamin D Their Potential Roles in Colon and Breast. *Cancer Prevention*. 107-119

Grant, W. B., Garland, C. F. (2004). The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age- adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res*, 26, 2687- 2699

Grobe, C. (2009). Vitamin D and breast cancer. Gevonden op 20 september 2009, op <http://www.gistsupport.org/learning-center/nutrition/vitamin-d-and-cancer.php>

Holick, F. M. (2009). Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Progress in Biophysics Biology*. 92, 49-59

Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of clinical nutrition*, 80, 1678S- 1688S

Holick, M. F. (2003). Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem*, 88, 296- 307

Holick, M. F. (1994). Vitamin D: new horizons for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60, 619- 630

Janowsky, E. C., Lester, G. E., Weinberg, C. R., Millikan, R. C., Schildkraut, J. M., Garrett, P. A. et al (1999). Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public Health Nutrition*, 2, 283-291

Kurylowicz, A., Bednarczuk, T., Nauman, J. (2007). Wpływ niedoboru witaminy D na rozwój nowotworów autoimmunologicznych. *Endokrynologia Polska*, 58(2), 140-152

Lin, J., Manson, J. E., I-Min Lee, P. H., Cook, R. N., Buring, J. E., & Zhang, S. M. (2007). Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *American Medical Association*, 167, 1050-1059

Marlevede, M (1989); *Vitamines en hormonen*. België: Universitaire Pers Leuven.

McCullough, M. L., Rodriguez, C., Diver, W. R., Feigelson, H. S., Stevens, V. L., Thun, M. J., et al., (2005). Dairy, Calcium, and Vitamin D Intake and Postmenopausal Breast Cancer Risk in the Cancer Prevention Study II. *Biomarkers Prev*, 14(12), 2898–2904

Mullin GE, MD, MHS, FACP, CNSP, FACN et al. (2007). Vitamin D and Its Role in Cancer and Immunity: A Prescription for Sunlight. *Nutr Clin Pract*, 22, 305-322

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (2009). Preventie. Gevonden op 2 oktober 2009, op http://www.rivm.nl/vtv/object_class/kom_preventie.html

Robsahm, T. E., Tretli, S., Dahlback, A. & Moan, J. (2003). Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes and Control*, 15, 149-158

Rossi, M., McLaughlin, J. K., Lagiou, P., Bosetti, C., Talamini, R., Lipworth, L., et al (2009). Vitamin D intake and breast cancer risk: a case–control study in Italy. *Annals of Oncology*, 20, 374–378

Speers, C., Brown, P. (2008). Breast Cancer Prevention Using Calcium and Vitamin D: A Bright Future? *Editorials*, 100, 1562-1564

Van der Rhee, H. J., De vries, E., & Coebergh, J. W. W. (2006). Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Elsevier*, 42, 2222-2232

Vereniging van Integrale Kankercentra. (2008). Richtlijn Behandeling van het mammacarcinoom.

Voedingscentrum (1997). *Een gezonde kijk op vitamines en mineralen*. Epe: drukkerij Hooiberg.

Wang-Gillam, A., Miles, D. A., & Hutchins, L. F. (2008). Evaluation of Vitamin D Deficiency in Breast Cancer Patients on Bisphosphonates. *The oncologist*, 13, 821-827

Welsh, J. E., (2004). Vitamin D and breast cancer: insights from animal models 1–4. *American Society for Clinical Nutrition*, 80, 1721S-1724S

William, B., & Grant, D (2002). An Estimate of Premature Cancer Mortality in the U.S. Due to Inadequate Doses of Solar Ultraviolet-B Radiation. *American Cancer Society*, 94 (6), 1867-1875





Bijlage 1. Logboek

Bijlage 1. Logboek

In deze bijlage wordt bijgehouden welke activiteiten, wanneer en door wie zijn ze uitgevoerd.

Logboek

Datum	Taak	Plaats	Wie	Resultaat	Tijd
31-08-2009	1.Onderwerp bespreking 2. Literatuur zoeken	Universiteit van Amsterdam (UvA)	Aneta, Joyce	Gekozen voor onderwerp CircuAid (maken van een richtlijn) en een onderwerp over de bekendheid van het beroep huidtherapeut binnen de huisartsenpraktijk Vijf artikels over CircuAid gevonden	10 uur
7-09-2009	1.Presentatie maken voor de 1 ^e bijeenkomst over de gekozen onderwerpen 2. Presenteren van de onderwerpen 3.Feedback van de docent en de medestudenten	Hogeschool Utrecht (HU)	Aneta, Joyce	Power point presentatie gemaild naar de docent en medestudenten Power point presentatie gegeven Door de ontvangen feedback zijn we veranderd van mening en hebben een ander onderwerp gekozen	5 uur
09-09-2009	1.Verandering van het onderwerp 2. Zoeken naar een ander onderwerp	Contact gehouden via de mail, mobiel	Aneta, Joyce	We hebben gekozen voor een onderwerp over de schadelijke en goede invloeden van de zon op het lichaam	2 uur
10-09-2009	1. Vragen van bijeenkomst 1 uitwerken voor het nieuwe onderwerp	UvA	Aneta, Joyce	Probleemstelling en vraagstelling geformuleerd voor het nieuwe onderwerp Activiteiten van bijeenkomst 1 uitgewerkt Power point presentatie gemaakt en gemaild naar docent en de medestudenten	9 uur
14-09-2009	1. Zoeken naar wetenschappelijke artikelen over bovengenoemd onderwerp 2. Beoordelen van de artikelen volgens Cochrane 3. Werken aan probleemstelling en subvragen 4. Presentatie maken voor de 2 ^e bijeenkomst	HU, thuis	Aneta, Joyce	Vijf artikelen gevonden in Pubmed Beoordeeld volgens de richtlijnen We hebben het probleem en vraagstelling aangepast en hebben subvragen bedacht Geoefend voor de presentatie	15 uur

16-09-2009	1. Presenteren van de power point presentatie 2. Feedback ontvangen van de docent en medestudenten 3. Feedback geven aan medestudenten	HU	Aneta, Joyce	Het onderwerp was te breed. We moesten meer afbakenen en het toepassen aan de huidtherapie Docent heeft een voorstel gedaan om een onderzoek te gaan doen over vitamine D en borstkanker	5 uur
17-09-2009	1. Zoeken naar nieuwe literatuur over het onderwerp "vitamine D en preventie op borstkanker" 2. Tussentijds overleg met de docent over het onderwerp	Thuis en via de mail.	Yamile, Aneta, Joyce	We hebben een nieuw onderwerp gekozen (weer) Wetenschappelijke literatuur gevonden (15 artikelen/PubMed) De gevonden artikelen moesten wij eerst vertalen om een goede conclusie te kunnen trekken	18 uur
23-09-2009	1. Opnieuw schrijven van een probleemstelling, vraagstelling en subvragen 2. Feedback gevraagd van de medestudenten en docent	UvA	Samen	We hebben opnieuw de activiteiten van bijeenkomst 1 uitgewerkt Deze meteen gemaild naar de medestudenten en docent voor feedback Dezelfde dag kregen wij feedback van de docent en de medestudenten	8 uur
24-09-2009	1. Aanpassen van probleemstelling, vraagstelling en subvragen volgens feedback 2. Werkplan en tijdsplan/ taakverdeling maken	UvA	Samen	We hebben een overzicht gemaakt wat wij tot nu toe hebben gedaan Afspraken voor de aankomende weken gemaakt Werkplan gemaakt volgens richtlijnen uit het blokboek	8 uur
26-09-2009	1. Conclusie trekken van de gevonden literatuur 2. Power- point presentatie maken voor de bijeenkomst	Bij Joyce thuis.	Aneta, Joyce.	Bijeenkomst 1,2 en 3 volledig uitgewerkt volgens het blokboek.	12 uur
28-09-2009	1. Power point presentatie bijwerken en oefenen 2. Power point presentatie van medestudenten bekijken volgens beoordelingslijst deel A 3. Bijwonen van bijeenkomst 3	HU	Aneta, Joyce	Doelstelling en Verwachting aan pp toegevoegd Met elkaar de pp van medestudenten besproken Feedback ontvangen van de medestudenten en docent	12 uur



01-10-2009	1. Feedback van bijeenkomst 3 verwerken 2. Begin maken met de onderzoeksopzet	Thuis	Joyce	De vraagstelling en de subvragen aangepast Een globale indeling van het onderzoeksopzet gemaakt	2 uur
02-10-2009	1. Uitwerken van de onderzoeksopzet voor bijeenkomst 4	Bij Joyce thuis	Aneta, Joyce	Voorlopige onderzoeksopzet uitgewerkt	10 uur
02-10-2009	1. Bijwonen van lezing over borstkanker te Hengelo	Hengelo	Aneta, Joyce	Lezing bijgewoond	2 uur
03-10-2009	1. Voorbereiden bijeenkomst 4	Aneta thuis	Aneta	Power point presentatie gemaakt voor bijeenkomst 4 Pp en voorlopig onderzoeksopzet versturen naar medestudenten e docent	1 uur
05-10-2009	1. Bijwonen van bijeenkomst 4 2. Feedback ontvangen 3. Feedback verwerken	HU en thuis	Aneta, Joyce	Feedback gegeven aan medestudenten en de stand van zaken besproken Pp gegeven en feedback ontvangen Na de bijeenkomst de feedback verwerkt	5 uur
05-10-2009 t/m 12-10-2009	1. Artikelen vertalen 2. Samenvatten 3. Kijken welke bruikbaar zijn	Thuis, apart	Aneta, Joyce	Vertaalde artikelen samengevat en bijgevoegd bij de onderzoeksopzet	20 uur pp
12-10-2009	1. Bespreking van de samengevatte artikelen 2. Onderzoeksopzet bijwerken 3. Power point presentatie maken	Thuis Aneta	Aneta, Joyce	Definitieve onderzoeksopzet klaar Power point presentatie gemaakt	8 uur
15- 10- 2009	1. Bijeenkomst 5 bijwonen 2. Go/NO GO ontvangen	HU	Joyce	Feedback ontvangen van de docent en de medestudenten GO ontvangen	2 uur
19-10-2009	1. Nieuwe en secundaire literatuur opzoeken 2. Nieuwe en secundaire literatuur vertalen en beoordelen 3. Samenvattingen maken	Thuis	Aneta, Joyce	Nieuwe en secundaire literatuur gevonden, vertaalt, samengevat en beoordeeld	8 uur

26-10-2009	1.Bespreking van de gevonden literatuur 2.Overleg van plaatsing en gebruik van secundaire literatuur	HU	Aneta, Joyce	Beslissing van plaatsing van nieuwe en secundaire literatuur	3 uur
28-10-2009	1.Alle literatuur verwerken in tabel	HU	Joyce	Verwerkt voldaan	2 uur
29-10-2009	1. Begin maken van onderzoeksrapport schrijven 2.Onderzoeksrapport aanpassen volgens beoordelingsformulier	UvA, thuis	Aneta, Joyce	Alle literatuur verwerkt in tabel en onderzoeksrapport Onderzoeksrapport voldoet aan de criteria van beoordelingsformulier	10 uur
2-11-2009	1.Bijeenkomst 6 bijwonen 2.Vragen stellen over onduidelijkheden par. 2.2 en 2.4	HU	Aneta, Joyce	De vragen werden beantwoord Feedback ontvangen van docent en medestudenten	3 uur
6-11-2009	1.Het onderzoeksrapport bijwerken 2.Hoofdstukindeling aanpassen 3.Yamile mailen en meteen nieuwe afspraak maken ter beoordeling	Thuis Aneta	Aneta, Joyce	Onderzoeksrapport bijgewerkt en nieuwe literatuur bijgevoegd De verwerkte tekst geparagrafeerd Contact opgenomen met Yamile Datum van afspraak staat vast	9 uur
12-11-2009	1.Afspraak met Yamile 2.Vragen stellen	HU	Joyce	De vragen worden beantwoord	1.5 uur
13-11-2009	1.Via de mail de grotendeels, feedback van Yamile bespreken 2.Afspreken wie wat al vast kan doen voor de volgende afspraak	Thuis	Aneta, Joyce	Afgesproken dat we ieder apart kijken na level of evidence, de begrippen die nog toe gevoegd moeten worden, cellulaire groei en positieve en negatieve kanten van vitamine D	3 uur

16-11-2009	1. Inleiding aanpassen na feedback van Yamile 2. Lay out en volgorde veranderen 3. Spellingfouten aanpassen	Thuis	Joyce	Bij de inleiding dingen weggehaald en toegevoegd Hoofdstukken en paragrafen dik maken en onderstrepen De paragrafen anders ingedeeld en ander plek gegeven De spelling die aangepast konden worden aangepast	2,5 uur
18-11-2009	1. Feedback van Yamile verder bespreken 2. Beginnen met verwerken van feedback 3. Afspraak maken voor de aankomende week 4. Levels of evidence opschrijven toe voegen	UvA,	Aneta, Joyce	De begrippen 25 (OH) D, 1,25 (OH) D en VDR toegevoegd. En IE verder uitgewerkt Level of evidence bijgevoegd Cochrane uitgelegd en verteld waarom literatuur ouder dan vijf jaar is gebruikt Kiritsche noten toegevoegd Feedback tot paragraaf 2,3 veranderd Afgaak gemaakt voor aan komende weken	5 uur
19-11-2009	1. Levels of evidence bijwerken 2. Zoeken naar literatuur over het leefgebied, zwangerschap en ziektes 3. Voorbereiden voor 20-11-2009	Thuis	Aneta, Joyce	Levels of evidence klaar Literatuur is gevonden (gedeeltelijk)	4 uur
20-11-2009	1. Literatuur over zwangerschap, leefgebieden en ziektes verwerken in onderzoeksrapport 2. Definiëring bijwerken 3. Alle hoofdstukken puntsgewijs ingedeeld 4. Discussie en conclusie schrijven	Thuis Aneta	Aneta, Joyce	Alle feedback verwerkt Tot nu toe onderzoeksrapport klaar	9 uur

21- 10-2009	1.Eén bron nog goed vermelden en levels of evidence bepalen 2. Gedeelte van de auteurs in de tekst op alfabetische volgorde zetten 3.Levels of evidence opschrijven en opzoeken naar Ishinatie	Thuis	Aneta	Alle drie de punten zijn gedaan	2 uur
22-11-2009	1. De rest van de auteurs in de tekst op alfabetische volgorde maken 2.Levels of evidence van boeken bepalen 3.Paragraaf 1.4 aanpassen (getallen)	Thuis	Joyce	Alle drie de punten zijn gedaan	2 uur
23-11-2009	1.Onderzoek na laten kijken door moeder van Joyce	Thuis		Enkele spellingfouten er uit gehaald	
25-11-2009	1.Onderzoek na laten kijken door schoonmoeder van Joyce			Feedback gekregen over de titel, zinsopbouw, punten, komma's, spaties, en spelling	
26-11-2009	1.Onderzoeksrapport na Yamile versturen 2.Vragen voor bijeenkomst 7 ook vast mailen	Thuis	Joyce	Alles verstuurd naar Yamile	0,5 uur
27-11-2009	1. Het voorwoord en samenvatting schrijven 2. Bijeenkomst 7 bijwonen 3.Alles nog een keer na lopen	HU	Aneta, Joyce	Het voorwoord en samenvatting klaar Inhoudsopgave aangepast Auteursrechten toegevoegd Feedback ontvangen	5 uur

28-11-2009	1.Feedback verwerken	Thuis	Aneta, Joyce	Feedback verwerkt	5 uur
1-12-2009	1.Inleveren van de concept	Thuis, digitaal	Aneta, Joyce	Concept verstuurd digitaal	1 minuut
8-12-2009	1.Concept bespreking	HU	Aneta, Joyce	Feedback op ons concept ontvangen	0,5 uur
8-12-2009	1.Concept aanpassen	HU	Joyce	De spelfouten, punten en komma's veranderd	2,5 uur
11-12-2009	1.De rest van het concept aanpassen	Thuis Aneta	Aneta, Joyce	Totale concept aangepast	9 uur
13-12-2009	1.Het onderzoeksrapport voorzien van paginanummering, opmaak en verbeterd figuur	Thuis	Aneta, Joyce	Het onderzoeksrapport bevat paginanummering, juiste opmaak en verbeterd figuur	2 uur pp
14-12-2009	1.Opsturen van het verbeterde onderzoeksrapport	Thuis Aneta	Aneta	Het onderzoeksrapport via de mail naar Yamile verstuurd	5 min
16-12-2009	1.Laatste feedback van Yamile ontvangen	HU	Aneta, Joyce	De laatste feedback ontvangen	40 min
17-12-2009	1.Feedback verwerken 2.Voor de laatste keer helemaal doornemen 3.Door verschillende mensen na laten kijken	Thuis Joyce	Aneta, Joyce	Alle feedbackpuntjes zijn verwerkt Het is voor het laatst door ons na gekeken Het onderzoeksrapport is nagekeken door verschillende mensen	2 uur
18-12-2009	1.Het definitieve onderzoeksrapport digitaal en op papier inleveren 2.Het onderzoeksrapport uploaden op EPHORUS en HBO kennisbank	HU	Aneta, Joyce	Definitieve onderzoeksrapport ingeleverd	15 min



Bijlage 2. Plan van aanpak

Bijlage 2. Plan van aanpak

Week	Aneta	Joyce	Opmerkingen
1	x	x	Onderwerp, voorlopige probleemstelling, minstens 5 artikelen en zoekroute maken
2	x	x	Probleemstelling aanpassen Doel van het onderzoek Voorlopige vraagstelling
3	x	x	Alles aanpassen naar de feedback Begin maken met werkplan, taakverdeling en tijdspad
4	x	x	Maken van voorlopige onderzoeksopzet Inleiding schrijven na aanleiding van kort literatuur onderzoek Definitieve vraagstelling Hoofdstukindeling maken Werkplan, taakverdeling en tijdspad verder uitwerken
5	x	x	Maken van voorlopige onderzoeksopzet -vervolg Inleiding schrijven na aanleiding van kort literatuur onderzoek Definitieve vraagstelling Hoofdstukindeling maken Werkplan, taakverdeling en tijdspad verder uitwerken
6	x	x	Definitieve onderzoeksopzet Materiaal en methoden
7	x	x	We krijgen te horen GO/NO GO 1,5 uur begeleiding aanvragen
8	x	x	Evaluatie van de gevonden literatuur resultaten Naar nog meer literatuur zoeken
9	x	x	Evaluatie van gevonden literatuur resultaten Eerste resultaten schrijven
10	x	x	Eerste resultaten presenteren Resultaten verder uitschrijven
11	x	x	Individuele begeleiding van Yamile Roding
12	x	x	Resultaten aanpassen na feedback
13	x	x	Discussie en conclusie schrijven
14	x	x	Conceptversie van het onderzoeksrapport inleveren
15	x	x	Het onderzoeksrapport aanpassen na de feedback
16	x	x	Definitief onderzoeksrapport inleveren



Bijlage 3. Betrouwbaarheid van informatiebronnen

Bijlage 3. Betrouwbaarheid van informatiebronnen

Abbas, S., Linseisen, J., Slinger, T., Kropp, S., Mutschelknauss, E., Flesch-Janys, D., et al. (2007). Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of postmenopausal breast cancer - results of a large case-control study. *Oxford University Press*, 10, 1-26

Dit artikel laat de gegevens zien van een groot case- control study met een controlegroep. Hiermee voldoet dit artikel aan de niveau 5 van een gecontroleerde studie.

American Cancer Society (2009). What Is Breast Cancer? Gevonden op 9 oktober 2009, op http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_1X_What_is_breast_cancer_5.asp?sitearea

Dit is een Amerikaanse internet pagina waarin betrouwbare medische informatie over mammacarcinoom worden verstrekt. Hiermee voldoet het aan niveau 6.

Bastiaanssen, C. A., Bastiaanssen, E. H. C., Jochems, A. A. F., Jüngen, IJ. D. & Tervoort, M.J. (2007). *Fysiologie en anatomie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum

Dit is een boek, helaas wordt dit niet gerekend tot betrouwbare evidence based literatuur. Toch is er gebruik gemaakt van dit boek omdat het een ondersteunende functie heeft en omdat sommige informatie niet terug te vinden was in de wetenschappelijke artikelen.

Bender, D. A. (2002). *Introduction to nutrition and metabolism*. Londen: Taylor & francis.

Dit is een boek, helaas wordt dit niet gerekend tot betrouwbare evidence based literatuur. Toch is er gebruik gemaakt van dit boek omdat het een ondersteunende functie heeft en omdat sommige informatie niet terug te vinden was in de wetenschappelijke artikelen.

Bertone-Johnson, E. R. (2007). Vitamin D and breast cancer. *Elsevier*, 19, 462-467 Dit is een systematische review waar alle feiten uit verschillende betrouwbare onderzoeken zijn geordend. Hiermee voldoet dit artikel aan niveau 2.

Bertone-Johnson, E. R., Chen, W. Y., Holick, M. F., Hollis, B. W., Colditz, G. A., Willet, W. C., et al., (2005). Plasma 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(8), 1991-1997

Dit is een grote gerandomiseerde studie waaruit feiten naar voren komen en veel andere studies worden beschreven ter vergelijking. Daarom voldoet dit onderzoek aan niveau 3.

Doroszko, A., Gronowicz, E., Niedzielska, E. (2007). Cholekalcyferol a procesy wzrostu i roznicowania komorek- znaczenie w terapii onkologicznej. *Onkol. Pol*, 11, 15-18

Dit is een systematische review waaruit vele verschillende feiten genoemd worden die afkomstig zijn uit betrouwbare onderzoeken. Deze review heeft niveau 2.

Garland, C. F., Garland, F. C., Gorham, E. D.(n.d.). Calcium and Vitamin D Their Potential Roles in Colon and Breast. *Cancer Prevention*. 107-119

Dit artikel is een beschrijving van alle feiten over dit bovengenoemde onderwerp. De feiten komen uit betrouwbare onderzoeken en zijn geordend. Hiermee voldoet dit artikel aan niveau 2.

Grant, W. B., Garland, C. F. (2004). The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res*, 26, 2687- 2699

Dit artikel beschrijft een gecontroleerde studie. Hiermee voldoet dit artikel aan de eisen van niveau 5.

Grobe, C. (2009). Vitamin D and breast cancer. Gevonden op 20 september 2009, op <http://www.gistsupport.org/learning-center/nutrition/vitamin-d-and-cancer.php>

Dit artikel voldoet aan niveau 7. Het is een opinie van een geraadpleegde expert die zijn mening bevestigt met verschillende betrouwbare onderzoeken.

Holick, F. M. (2009). Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Progress in Biophysics Biology*. 92, 49-59.

Dit artikel voldoet aan de eisen van een systematische review van niveau 2.

Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of clinical nutrition*, 80, 1678S- 1688S

Deze systematische review wordt onderbouwd met 129 artikelen. De feiten die worden gegeven worden met veel van deze artikelen onderbouwd. Tot dit artikel is dus niveau 1 toe te schrijven.

Holick, M. F. (2003). Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem*, 88, 296- 307

Dit artikel voldoet aan niveau 7. Het is een opinie van een geraadpleegde expert die zijn mening bevestigt met verschillende betrouwbare onderzoeken.

Holick, M. F. (1994). Vitamin D: new horizons for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60, 619- 630

Dit artikel voldoet aan niveau 7. Het is een opinie van een geraadpleegde expert die zijn mening bevestigt met verschillende betrouwbare onderzoeken.

Janowsky, E. C., Lester, G. E., Weinberg, C. R., Millikan, R. C., Schildkraut, J. M., Garrett, P. A. et al (1999). Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public Health Nutrition*, 2, 283-291

Dit onderzoek wordt in heel veel andere studies opgenomen. Het jaar van dit onderzoek voldoet niet aan de eisen die van tevoren zijn gesteld, maar aangezien dit onderzoek in veel literatuur van dit jaar wordt genoemd, is er gekozen om dit artikel te gebruiken. Dit artikel beschrijft de resultaten van een onderzoek met een controlegroep en voldoet hiermee aan de niveau 5.

Kurylowicz, A., Bednarczuk, T., Nauman, J. (2007). Wplyw niedoboru witaminy D na rozwój nowotworow autoimmunologicznych. *Endokrynologia Polska*, 58(2), 140-152.

Dit artikel is een beschrijving van alle feiten over dit bovengenoemde onderwerp. De feiten komen uit betrouwbare onderzoeken en zijn geordend. Hiermee voldoet dit artikel aan niveau 2.

Lin, J., Manson, J. E., I-Min Lee, P. H., Cook, R. N., Buring, J. E., & Zhang, S. M. (2007). Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *American Medical Association*, 167, 1050-1059

In dit artikel is een cohort onderzoek uitgevoerd. Dit behoort tot niveau 5.

Marlevede, M (1989); *Vitamines en hormonen*. België: Universitaire Pers Leuven.

Dit boek heeft niveau 6 van betrouwbaarheid. Hierin is betrouwbare informatie van professor Marlevede verwerkt tot voorschrift.

McCullough, M. L., Rodriguez, C., Diver, W. R., Feigelson, H. S., Stevens, V. L., Thun, M. J., et al., (2005). Dairy, Calcium, and Vitamin D Intake and Postmenopausal Breast Cancer Risk in the Cancer Prevention Study II. *Biomarkers Prev*, 14(12), 2898–2904

Dit artikel is een beschrijving van een grote gerandomiseerde studie (RTC). De feiten komen uit een groot opgezet en bling onderzoek en hiermee voldoet dit onderzoek aan niveau 3.

Mullin GE, MD, MHS, FACP, CNSP, FACN et al. (2007). Vitamin D and Its Role in Cancer and Immunity: A Prescription for Sunlight. *Nutr Clin Pract*, 22, 305-322

Dit artikel beschrijft verschillende aspecten van vitamine D. Gegeven informatie is onderbouwd met verschillende cohort studies en onderzoeken. Hiermee voldoet dit artikel aan niveau 2.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (2009). Preventie. Gevonden op 2 oktober 2009, op http://www.rivm.nl/vtv/object_class/kom_preventie.html

Deze bron behoort tot niveau 6.

Robsaahm, T. E., Tretli, S., Dahlback, A. & Moan, J. (2004). Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes and Control*, 15, 149-15

Dit artikel beschrijft grote gerandomiseerde studie (RTC). De feiten komen uit een groot opgezet en blind onderzoek. Daarom voldoet dit onderzoek aan niveau 3.

Rossi, M., McLaughlin, J. K., Laggiou, P., Bosetti, C., Talamini, R., Lipworth, L., et al (2009). Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Annals of Oncology*, 20, 374–378

Het artikel is een multiventrische case-controle studie, uitgevoerd van juni 1991 tot april 1994. Het artikel voldoet aan de eisen van niveau 5.

Speers, C., Brown, P. (2008). Breast Cancer Prevention Using Calcium and Vitamin D: A Bright Future? *Editorials*, 100, 1562-1564

Het artikel is geschreven door Speers en Brown maar het artikel gaat vooral over het onderzoek van Chlebowski. Het is daarom een artikel wat de opinie van een expert weergeeft en dat hoort tot niveau 7.

Van der Rhee, H. J., De vries, E., & Coebergh, J. W. W. (2006). Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *Elsevier*, 42, 2222-2232

Zoals de titel van het artikel al zegt is dit een systematic review. Het behoort daarom tot niveau 2.

Vereniging van Integrale Kankercentra. (2008). Richtlijn Behandeling van het mammacarcinoom.

Dit is een richtlijn voor patiënten met mammacarcinoom. Daarom voldoet dit richtlijn aan het niveau 6.

Voedingscentrum (1997). *Een gezonde kijk op vitamines en mineralen*. Epe: drukkerij Hooiberg.

Dit is een bron wat tot niveau 6 kan worden gerekend.

Wang-Gillam, A., Miles, D. A., & Hutchins, L. F. (2008). Evaluation of Vitamin D Deficiency in Breast Cancer Patients on Bisphosphonates. *The oncologist*, 13, 821-827

Dit onderzoek is ondersteund met medische dossiers van patiënten met borstkanker die worden behandeld met bisfosfonaten voor osteoporose of gemetastaseerde botziekte.

Daarom voldoet dit artikel aan niveau 5.

Welsh, J. E., (2004). Vitamin D and breast cancer: insights from animal models 1–4. *American Society for Clinical Nutrition*, 80, 1721S-1724S

Het is een onderzoek wat uitgevoerd is bij een kleine groep muizen. Het is een artikel wat behoort tot niveau 4.

William, B., & Grant, D (2002). An Estimate of Premature Cancer Mortality in the U.S. Due to Inadequate Doses of Solar Ultraviolet-B Radiation. *American Cancer Society*, 94 (6), 1867- 1875

In dit artikel word een onderzoek uitgevoerd in de verschillende staten van Amerika. Het is een niveau 5 artikel.



