

VITAMINE D

Chronisch tekort kan grote gevolgen hebben.

De antirachitische factor

Rachitis en osteomalacie, de klassieke vitamine D-gebreksziekten, komen al duizenden jaren voor. Skeletresten uit Egypte, 3500 jaar oud, en botresten uit het Neolithicum vertonen reeds de voor rachitis kenmerkende botvormingen. In de 19e eeuw nam rachitis in Europa en Noord-Amerika echter epidemische vormen aan; tot 80% van de kinderen uit armere milieus leed aan de ziekte. Toen Sir Mellanby in 1919 rachitis bij honden kon genezen door ze levertraan te geven, werd het duidelijk dat de ziekte te maken had met een tekort aan een essentiële voedingsstof. McCollum bewees in 1922 dat de antirachitische vitamine een andere was dan vitamine A, zoals men aanvankelijk dacht, en hij noemde deze vitamine D. In dezelfde periode genas een Berlijnse kinderarts kinderen met rachitis door ze te bestralen met uv-licht. Na 1936 werd de incidentie van rachitis sterk teruggedrongen door profylactische toediening van vitamine D aan baby's en kleine kinderen. De preventie en behandeling van rachitis met visleverolie was een van de eerste triomfen van de voedingswetenschap. In 1966 bleek dat niet vitamine D zelf, maar de metaboliet 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) de biologisch actieve vorm van de vitamine is.

BIOCHEMIE EN METABOLISME

Calciferolen

Onder vitamine D verstaan we een groep verwante antirachitische verbindingen (calciferolen) met als belangrijkste cholecalciferol (vitamine D3) en ergocalciferol (vitamine D2). Vitamine D is evenals vitamine A, E en K oplosbaar in vetten en organische oplosmiddelen en onoplosbaar in water. Vitamine D wordt in de huid gesynthetiseerd onder invloed van (zon)licht of uit de voeding opgenomen.

Synthese vitamine D in de huid

In de huid wordt de provitamine 7-dehydrocholesterol (afkomstig van dierlijke producten of endogeen gesynthetiseerd uit cholesterol) onder invloed van uv B-licht en warmte omgezet in cholecalciferol. Cholecalciferol wordt in het bloed gebonden aan het glycoproteïne DBP (vitamine D-bindend proteïne of Gc-proteïne) en naar de lever getransporteerd. Overtollig vitamine D wordt onder meer opgeslagen in vetweefsel en dwarsgestreept spierweefsel.

Opname van vitamine D

Voor de vitamine D2- en D3-opname uit voeding of supplementen is de aanwezigheid van vet en galzouten onontbeerlijk. Inname van vitamine D in combinatie met meervoudig onverzadigde vetzuren verbetert de absorptie. Vitamine D wordt in geëmulgeerde vorm opgenomen in de darmmucosa van ileum en jejunum via niet-verzadigbare passieve diffusie, en voornamelijk via het lymfesysteem getransporteerd naar de lever. Inname van vitamine D3 resulteert in een hogere calcidiolspiegel dan een gelijke hoeveelheid vitamine D2, in een verhouding 1,7:1. Dit komt mede doordat het leverenzym (25-hydroxylase) een grotere affiniteit heeft voor vitamine D3.

Vitamine D-status

Calcidiol, in het bloed gebonden aan DBP, is de belangrijkste circulerende vorm van vitamine D en daarmee een goede maat voor de vitamine D-status. Het is een reflectie van het cumulatieve effect van de expositie aan zonlicht en de voedingsinname van vitamine D. De calcidiolspiegel is regionaal verschillend en afhankelijk van de breedtegraad, cultuurgewoonten en de verrijking van voedingsmiddelen met vitamine D. Op hogere breedtegraden is de calcidiolspiegel seizoensgebonden en in de winter en het vroege voorjaar lager. In Nederland wordt gesproken van een normale calcidiolbloedspegel als deze tussen 20 en 185 nmol per liter is [6]. Bij ouderen is de ondergrens 30 nmol/L.

BRONNEN VAN VITAMINE D

Zonlicht

De fotosynthese van vitamine D is een endocriene functie van de huid, waarmee de mens in principe in de vitamine D-behoefte kan voorzien. Voorwaarde is dat de huid voldoende blootgesteld is aan uv-B-licht. Diverse factoren beïnvloeden de lichaamseigen vitamine D-productie:

- Boven de 40e breedtegraad is de fotosynthese sterk afhankelijk van het seizoen, in de wintermaanden is deze minimaal.
- Hoog in de bergen is meer uv-licht, hetgeen gunstig is voor de vitamine D-synthese.
- Vervuilde lucht (smog) houdt de uv-straling tegen.
- Het bedekken van de huid met kleding en binnenshuis leven blokkeert de synthese.
- Met de leeftijd neemt de fotosynthese af door een lagere enzymactiviteit.
- Een donkerkleurige huid maakt minder vitamine D aan.
- Zonnebrandmiddelen met uv-filter remmen de vitamine D-synthese enigszins.
- Gebruik van de zonnebank (uv-A) stimuleert de omzetting van vitamine D3 in inactieve metabolieten (5,6-transvitamine D3, suprasterine I en II).

Voeding

Vitamine D3 (cholecalciferol) komt slechts beperkt voor in producten van voornamelijk dierlijke oorsprong: (vette) vis, melk, melkproducten, vlees en eieren. Vitamine D2 (ergocalciferol) komt in zeer kleine hoeveelheden in voedsel van plantaardige oorsprong voor. In Nederland worden alleen margarine en bak- en braadproducten met vitamine D verrijkt. Gemiddeld bevat de Nederlandse voeding niet meer dan 2,5 microgram (ofwel 100 IU) vitamine D per dag. Het zou gunstig zijn als in Nederland meer vette vis zou worden gegeten dan nu het geval is, aangezien vette vis, naast veel omega-3-vetzuren, ook veel vitamine D bevat.

Vitamine d-deficiëntie

Een ernstig vitamine D-tekort leidt bij kinderen tot rachitis en bij volwassenen tot osteomalacie. Klachten als spier- en botpijn en spierzwakte kunnen op de voorgrond treden. De kans op botbreuken is vergroot. Ook PMS met migraine, slechthorendheid en ernstig tandbederf kunnen samenhangen met een lage vitamine D-status. Studies in Europa tonen aan dat vitamine D-deficiëntie tijdens de zwangerschap een negatief effect heeft op de foetale groei, botmineralisatie, tandglazuurvorming en neonatale calciumhomeostase. Een ernstig vitamine D-tekort bij de moeder kan oftalmoplegie en congenitaal cataract bij pasgeborenen veroorzaken. Parfitt onderscheidt drie stadia van hypovitaminose-Dosteopathie. In het eerste stadium gaat malabsorptie van calcium gepaard met een PTH-stijging (secundaire hyperparathyroïdie), een verhoogde botturnover en de ontwikkeling van osteoporose. In het tweede stadium is de botmassa verlaagd en is er sprake van calciummalabsorptie. In het laatste stadium is er sprake van uitgesproken rachitis of osteomalacie. Sommige onderzoekers menen dat, om osteoporose te voorkomen, een calcidiolspiegel van minimaal 80 nmol/L gewenst is. Bij een dergelijke calcidiolspiegel is de PTH-spiegel namelijk minimaal. Zij zien osteoporose als het resultaat van een tientallen jaren bestaande suboptimale vitamine D-status. Patiënten in ziekenhuizen hebben een grote kans een (ernstig) vitamine D-tekort te krijgen. In een onderzoekspopulatie (n=290) had 43% van de patiënten met een normale vitamine D-inname toch een vitamine D-gebrek.

Veroudering

Met de leeftijd daalt de calcidiolspiegel in het bloed. Diverse factoren spelen hierbij een rol. Het vermogen previtamine D3 te synthetiseren in de huid is boven 65 jaar door een verminderde enzymactiviteit een kwart van dat van 20- tot 30-jarigen. Daarnaast komen ouderen minder buitenshuis. De opname van vitamine D en calcium uit de voeding kan minder efficiënt zijn. De vorming van calcitriol in de nieren kan met de leeftijd geleidelijk afnemen door een lagere activiteit

van het 1α-hydroxylase. Mogelijk is dit het gevolg van de leeftijdsgerelateerde groei-hormoonafname, die via IGF1 het renale enzym activeert. De afname van de calcitriolsynthese speelt waarschijnlijk een grotere rol bij ouderen die chronisch ziek zijn. Een magnesiumtekort, het geen bij ouderen vaak voorkomt, kan eveneens bijdragen aan de verminderde synthese van calcitriol. Ook kan de voeding arm aan vitamine D zijn. Uiteindelijk kan dit resulteren in een lagere calcidiol- en/of calcitriolspiegel en secundaire hyperparathyroïdie. Dit draagt bij aan een versnelde afname van de botmassa bij ouderen en hoger risico op vallen, waardoor het risico op botbreuken toeneemt. Circa 25% van de ouderen boven 65 jaar heeft een vitamine D-tekort (calcidiolspiegel < 30 nmol/l). Bij bewoners van verzorgings- en verpleeghuizen loopt dit percentage op tot 60 tot 80%. In een Franse studie onder verpleeghuisbewoners bleek, dat maar liefst 98% van hen een calcidiolspiegel onder 25 nmol/l had. Ook magere ouderen hebben vaker een vitamine D-tekort, doordat de vetreserves laag zijn. In elf Europese landen werd in de winter de vitamine D-status bij 824 thuiswonende ouderen gemeten. Van hen had 37% van de mannen en 47% van de vrouwen een vitamine D-tekort. Uit een onderzoek bij ouderen boven 85 jaar met een vitamine D-tekort blijkt dat bestraling met uv-B-licht even effectief is als orale suppletie met vitamine D3. Hierbij zijn 3 interventies vergeleken: 400 IU vitamine D3 per dag gedurende 12 weken, bestraling met uv-B gedurende enige minuten, 3 maal per week gedurende 12 weken (halve minimale erythemdosis op onderrug) of placebo. Deze therapievorm is tevens geschikt bij intestinale malabsorptie van vitamine D.

Rol van vitamine D

Bekend is dat vitamine D een belangrijke rol speelt in de calcium- en fosforhomeostase en de botmineralisatie. Minder bekend is, dat calcitriol op diverse andere terreinen belangrijke functies vervult:

- Calcitriol is betrokken bij de weefseldifferentiatie.
- Calcitriol is essentieel voor het afweersysteem en helpt auto-immuunziekten te voorkomen.
- Calcitriol is van belang voor de glucosehuishouding en de preventie van ouderdomsdiabetes, syndroom X en hart- en vaatziekten.
- Calcitriol heeft invloed op het hersenmetabolisme.
- Calcitriol is noodzakelijk voor een normale spierwerking.
- Calcitriol is belangrijk voor de vruchtbaarheid.

Celdifferentiatie; de huid

De huid is behalve cholecalciferolproducent tevens doelorgaan van calcitriol. Bovendien kunnen keratinocyten ook zelf calcitriol vormen uit calcidiol. Calcitriol is betrokken bij de verhoorning van de huid, de haargroei, melanogenese, fibrogenese en angiogenese in de huid. Calcitriol is een van de factoren die de differentiatie van keratinocyten bevordert en de proliferatie remt. Calcitriol, al of niet in combinatie met vitamine A, speelt een steeds belangrijker rol in de dermatologie. Met name psoriasis, een proliferatieziekte van keratinocyten, blijkt goed lokaal en systemisch te behandelen met calcitriol.

Immuunsysteem

Calcitriol heeft complexe immunomodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen. Calcitriol kan de afweer op diverse manieren ondersteunen. Initiële immuunresponsen als fagocytose en antigeenpresentatie worden door calcitriol ondersteund, evenals differentiatie van stamcellen naar monocyt en activatie van T-cellen. Daarnaast kadert calcitriol de immuunrespons af doordat het de proliferatie en cytokinenproductie van T-lymfocyten remt, evenals de synthese van immunoglobulinen door B-lymfocyten. Calcitriol beïnvloedt de onderlinge verhouding van de verschillende typen T-cellen en de natural killer-cel-gemedieerde cytotoxiciteit, die van belang is bij virale infecties en tumoren. Het aantal natural killer-cellen en de cytolytische activiteit bij ouderen boven 90 jaar was positief gecorreleerd met de vitamine D-status. Onder invloed van calcitriol stijgt de productie van secretair IgA door de slijmvliezen en neemt de IgG1-concentratie in het serum toe. Men vermoedt dat calcitriol voor een lichte immunosuppressie zorgt waardoor antigene stimulatie niet tot (auto) immuunresponsen leidt. Het is bekend dat bij auto-immuunziekten de activiteit van macrofagen en T-lymfocyten, met de cytokines, een belangrijke

rol speelt. Deze immuuncellen hebben VDR-receptoren. Het is denkbaar dat een (functioneel) vitamine D-tekort invloed heeft op het ontstaan en de progressie van auto-immuunziekten bij daarvoor gepredispondeerde personen. Effecten van vitamine D zijn beschreven bij de volgende auto-immuunziekten: chronische thyroiditis (Hashimoto), multiple sclerose, artritis en juveniele diabetes.

Glucosehuishouding

Vitamine D-receptoren worden aangetroffen in de bètacellen van de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier. Vitamine D is noodzakelijk voor de normale insulinesecretie. Uit experimenten is gebleken, dat een vitamine D-tekort leidt tot afname van insulinesecretie, waardoor glucoseintolerantie ontstaat, die uiteindelijk irreversibel wordt. Uit een proef bij ratten blijkt dat bij een vitamine D-tekort de insulineafgifte verminderd is, welke zich herstelt na tijdige calcitriol-suppletie. Vitamine D-suppletie lijkt daarom vooral belangrijk als diabetesprofylaxe bij bevolkingsgroepen waarin zowel diabetes als vitamine D-deficiëntie vaak voorkomen. Uit onderzoek onder 142 oudere Nederlandse mannen blijkt er een significant omgekeerd verband te zijn tussen de glucosespiegel tijdens een glucosetolerantietest (GTT) en de calcidiolspiegel. Ook werd een verband gevonden tussen de insulineconcentraties gedurende de glucosetolerantietest (GTT) en de calcidiolspiegel. Hypovitaminose D zou wel eens een zwaarwegende risicofactor kunnen zijn voor het ontstaan van glucose-intolerantie, syndroom X en ouderdomsdiabetes. Een patiënt met vitamine D-deficiëntie en geconstateerde diabetes kreeg suppletie met een lage dosis vitamine D en werd gedurende 5 maanden gevolgd. Het glucosemetabolisme werd in deze periode onderzocht. Met het stijgen van de calciumspiegel en vitamine D-status verbeterde de glucosetolerantie en de bètacelfunctie.

Hart- en vaatziekten

Uit een studie blijkt een omgekeerd verband tussen de calcitriolspiegel en de uitgebreidheid van aderverkalking. Een lage vitamine D-status draagt mogelijk bij aan de calciumafzetting in atherosclerotische plaques. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het frequent voorkomen van zowel aderverkalking als osteoporose. Bij nierdialysepatiënten zijn de vitamine D-concentratie en het voorkomen van hyperparathyroïdie belangrijke predictoren voor de progressie van vasculaire calcificatie.

Hersen

Calcitriol beïnvloedt in bepaalde hersengebieden de afgifte van het enzym choline-acetyltransferase en daarmee de synthese van de neurotransmitter acetylcholine. Daarnaast is calcitriol betrokken bij de secretie van schildklierstimulerend hormoon (TSH) en prolactine door de hypofyse. Ook is vitamine D onontbeerlijk voor neuronen, die het vitamine D-afhankelijk calciumbindend proteïne bevatten. Calcitriol stimuleert tenslotte de synthese van zenuwgroeifactor. Wellicht kan deze bevinding van belang zijn voor de behandeling van multiple sclerose.

Spieren

In het dwarsgestreept spierweefsel heeft calcitriol een direct effect op het calciumtransport. Bij een vitamine D-tekort is er naast een onvoldoende calciumtransport een vermindering van de eiwitsynthese in de spieren en een verminderde energievoorraad (ATP-synthese) in de myofibrillen.