

NIEUW LICHT OP ZONNEVITAMINE (1)

Synthese, stofwisseling en aanbod van vitamine D

Door: drs. C. Bos, bioloog/gezondheidswetenschapper

Bij vitamine D, ook wel de zonnevitamine genoemd, gaan de gedachten meestal uit naar de calciumhuishouding, botontwikkeling en het handhaven van een gezond skelet. Vitamine D is inderdaad belangrijk voor het voorkomen van rachitis, osteomalacie en osteoporose. Maar dat is niet de enige rol voor deze vetoplosbare vitamine. In de afgelopen jaren zijn er steeds meer wetenschappelijke publicaties verschenen die vitamine D in verband brengen met hart- en vaatziekten, hypertensie, type I- en II-diabetes, multipele sclerose, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, chronische pijn en kanker, maar ook het risico op vallen. Naast de bekende endocriene functie van vitamine D in bijvoorbeeld de regulering van de calciumabsorptie wordt in toenemende mate aandacht besteed aan de autocriene en paracriene werking, waaronder de rol van vitamine D in genexpressie. Ter discussie staat hoeveel vitamine D een mens nodig heeft in aanvulling op de lichaamseigen vitamine D-synthese. Wereldwijd blijken schrikbarend veel mensen een lage vitamine D-status te hebben.

Vitamine D: hormoon of vitamine?

Vitamine D is een groep van in vet oplosbare prohormonen, waarvan de twee belangrijkste vormen vitamine D₂ (ergocalciferol, de plantaardige vorm) en vitamine D₃ (cholecalciferol, de dierlijke vorm) zijn. De aanmaak van vitamine D is een stapsgewijs proces (zie kader). Vitamine D₃ wordt in de huid gesynthetiseerd door bestraling van 7-dehydrocholesterol (previtamine D₃) met zonlicht UV-B (290–320 nm), gevolgd door thermische isomerisatie van het tussenproduct (previtamine D₃) tot vitamine D₃.





In badkleding in de zon zitten totdat een lichte roodkleuring van de huid optreedt doet de bloedspiegels vitamine D₃ evenveel stijgen als de inname van 10.000–25.000 IE (250–625 mcg) vitamine D via een voedingssupplement.

Foto: A. Artykov

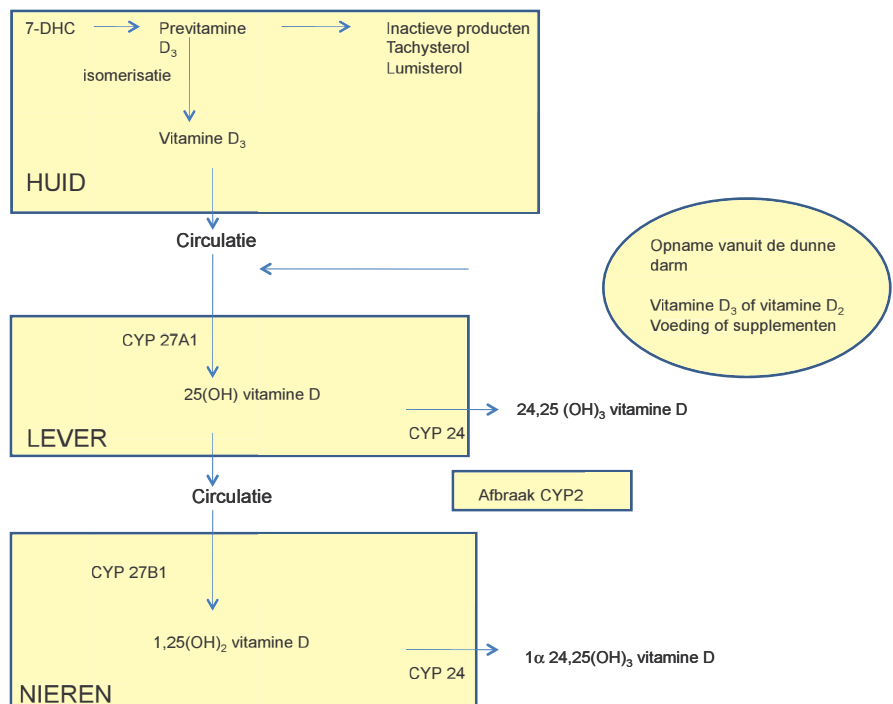
Vitamine D is strikt genomen dus géén vitamine maar een prohormoon. Ons lichaam kan namelijk met behulp van ultraviolet licht van de zon zelf vitamine D maken. Vitamines daarentegen kunnen niet door het lichaam worden gemaakt en dienen te worden opgenomen uit voeding of supplementen.

Vitamine D uit het voedsel wordt in de proximale dunne darm opgenomen, getransporteerd via chylomicronen, deels opgenomen in de lever en opgeslagen in vetweefsel en spieren. Voor het uitoefenen van hun activiteit dienen beide vormen van vitamine D (D₂ en D₃) te worden omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol). Hiertoe worden ze allereerst in de lever (microsomen) gehydroxyleerd tot het tussenproduct 25-hydroxyvitamine D (calcidiol), dat vervolgens in de nieren (cortex; mitochondriën) wordt gehydroxyleerd tot calcitriol. Niet alleen in de nieren, maar ook in andere cellen of organen, zoals macro-

Synthese van vitamine D

Vitamine D₃ wordt in de huid gesynthetiseerd door bestraling van 7-dehydrocholesterol (previtamine D₃) met zonlicht UV-B (290–320 nm). Het tussenproduct (previtamine D₃) wordt door thermische isomerisatie omgezet tot vitamine D₃. In de huid gesynthetiseerde vitamine D₃ bereikt de circulatie door binding aan het vitamine D-bindend eiwit in plasma. Onder invloed van UV-B wordt previtamine D₃ omgezet in de fysiologisch inactieve producten tachysterol en lumisterol. Deze twee reactieproducten voorkomen UV-B geïnduceerde vitamine D-intoxicatie. Vitamine D₃ (cholecalciferol) en vitamine D₂ (ergocalciferol) uit het voedsel worden in de proximale dunne darm opgenomen, getransporteerd via chylomicronen, deels opgenomen in de lever en opgeslagen in vetweefsel en spieren.

Voor het uitoefenen van hun activiteit dienen beide vitamine D-vormen te worden omgezet in 1,25(OH)₂D. Hiertoe worden ze allereerst in de lever (microsomen) gehydroxyleerd (CYP27A1) tot het tussenproduct 25(OH)D, dat vervolgens in de nieren (cortex; mitochondriën) wordt gehydroxyleerd (CYP27B1) tot 1,25(OH)₂D. 25(OH)D is de fysiologisch inactieve en 1,25(OH)₂D de actieve vorm. In tegenstelling tot de productie van 25(OH)D is die van 1,25(OH)₂D strikt gereguleerd. Beide vormen kunnen worden afgebroken tot inactieve producten door CYP24 en CYP2.



Tabel 1

Naam	Klinische naam	Afkorting	Toelichting
7-dehydrocholesterol	Provitamine D ₃	7-DH	Lichaamseigen steroïde in epidermis en dermis
Cholecalciferol Calciool	Provitamine D ₃	Provitamine D ₃	Cholecalciferol kan door een fotochemische reactie in de huid worden gevormd uit 7-dehydrocholesterol
Ergocalciferol	Provitamine D ₂	Provitamine D ₂	Ergocalciferol; plantaardige voedingsbron Equivalent aan vitamine D ₃ Precursor voor de actieve vitamine D
Calcidiol	25 hydroxyvitamine D	25(OH) vitamine D	Circulerende opslagvorm van vitamine D Geringe biologische activiteit Beschouwd als geschikte maat voor vitamine D-status
Calcitriol	1,25 dihydroxyvitamine D	1,25(OH) ₂ vitamine D	Fysiologisch actieve vorm van vitamine D

Nomenclatuur van vitamine D en metabolieten. Naar: Wolpowitz, Gilchrest, 2006.

fagen, huid en darmen, vindt de omzetting van calcidiol naar calcitriol plaats (Gruff et al). In tegenstelling tot de productie van calcidiol is die van calcitriol strikt gereguleerd. Regulering geschiedt door tal van direct en indirect werkende stimulerende en negatief-terugkoppelende factoren, die onder andere betrokken zijn bij de calciumfosfaat-huishouding. Parathormoon (PTH), oestrogenen, groeihormoon en prolactine stimuleren de calcitriolproductie, terwijl calcitriol de productie van PTH remt en die van calcitonine bevordert (Muskiet FAJ et al, 1995).

Stofwisseling van vitamine D

In de epidermis en dermis worden de hoogste concentraties 7-dehydrocholesterol aangetroffen. De plasma-halfwaardetijden bedragen voor vitamine D 24 uur (0–130 nmol/l), voor 25-hydroxyvitamine D 3 weken (20–150 nmol/l) en voor 1,25-dihydroxyvitamine D 4–6 uur (38–144 pmol/l). Vanwege de snelle stijging van het plasma vitamine D bij blootstelling aan zonlicht, verschillen in halfwaardetijden en strikte regulatie van 1,25-dihydroxyvitamine D wordt het plasma 25-hydroxyvitamine D als de beste parameter voor de vitamine D-status beschouwd. Mensen die op hoge breedtegraden wonen, gaan cyclisch door perioden met lage (late winter/vroege voorjaar) en hogere (zomer) plasma 25-hydroxyvitamine D-spiegels (Muskiet et al, 1995; Groff et al, 2005). De

fysiologische effecten van vitamine D worden veroorzaakt door de effecten van 1,25-dihydroxyvitamine D op de expressie van bepaalde genen. De actieve metaboliet calcitriol reguleert de transcriptie van een groot aantal genen door binding aan een transcriptiefactor, de nucleaire vitamine D-receptor (VDR). In de meeste celtypen kan echter pas transcriptie plaatsvinden nadat dit complex van 1,25-dihydroxyvitamine D gebonden aan zijn receptor, een verbinding (dimeer) vormt met de vitamine A-receptor (Bettoun DJ et al, 2003; Pruijboom L, 2006).

De vitamine D-receptor (VDR) behoort tot de superfamilie van steroïde kernreceptoren. De mate waarin de cel reageert op 1,25-dihydroxyvitamine D is voornamelijk afhankelijk van de hoeveelheid aanwezig VDR. Receptoren voor vitamine D zijn aangetroffen in meer dan dertig verschillende typen cellen en weefsels, waaronder hartspierweefsel, bèta-cellen (alvleesklier), darmweefsel, botweefsel, hersenen, borst- en prostaatweefsel en lymfocyten (Lips, 2006).

Bronnen van vitamine D

UV-licht (golflengtes 290–320 nm) is de belangrijkste bron van vitamine D. Immers, bij voldoende blootstelling aan ultraviolette straling uit zonlicht is de eigen aanmaak veel groter dan wat via de voeding kan worden opgenomen. Volgens ir. Aldert Hoogland, orthomoleculair voedingskundi-

ge, stijgen de bloedspiegels vitamine D₃ van iemand die in badkleding zolang in de zon zit totdat een lichte roodkleuring van de huid optreedt evenveel als wanneer deze persoon 10.000–25.000 IE (250–625 mcg) vitamine D via een voedingssupplement zou innemen. In de meeste gevallen is de endogene synthese echter te gering en blijven we afhankelijk van aanvoer uit externe bronnen. Er zijn echter weinig voedingsmiddelen die een goede bron zijn van vitamine D. De belangrijkste voedingsbron is vette vis. Het zijn met name dierlijke weefsels, zoals lever en darmen van vette vissen en de olie daaruit, die in vergelijking met andere voedingsbronnen relatief veel vitamine D bevatten. Vette vissoorten, zoals haring, meerval, zalm, makreel en sardientjes, leveren 15–25 mcg/100 g. Ook eidooiers bevatten meer vitamine D dan andere bronnen, alhoewel de hoeveelheden variëren en maar zelden boven de 1,25 mcg per dooier uitkomen (Hoogland A, 2008). Bovenstaande bronnen leveren uitsluitend vitamine D₃, de vorm die ook in de huid wordt geproduceerd. Daarentegen kan vitamine D₂ (calciferol of ergocalciferol) worden gevormd uit ergosterol, dat aanwezig is in plantaardige voedselbronnen en micro-organismen (Muskiet et al, 1995; Shils ME et al, 1994). Vitamine D₂ komt onder andere voor in bepaalde paddestoelen. De omzetting van vitamine D₂ vindt plaats

onder invloed van UV-licht, maar deze reactie verloopt moeizaam; ons lichaam is hier toe niet goed in staat. Bovendien is vitamine D₃ veel effectiever in het verhogen van de vitamine D-spiegels dan vitamine D₂. Plantaardig voedsel is dus een slechte leverancier van vitamine D.

In sommige landen mogen zuivelproducten vitamine D toevoegen aan onder andere melk, margarine, halvarine en boter. In de VS en Canada zijn voedingsmiddelen zoals melk, yoghurt, kaas, margarine, jus d'orange, brood en graangewassen zoals cornflakes verrijkt met vitamine D, waardoor rachitis zelden voorkomt. De dagelijkse inname in supplerende landen (bijvoorbeeld de VS en de Scandinavische landen) bedraagt ongeveer 200–250 IE (1 IE = 25 ng); in niet of nauwelijks supplerende westerse landen is dit ongeveer 100 IE. In Nederland wordt vitamine D verplicht toegevoegd aan margarine/halvarine en bak- en braadproducten (3.000 IE/kg) (Muskiet et al, 1995). TABEL 2 geeft een overzicht van de voornaamste voedingsbronnen van vitamine D (Groff et al, 2005). Overigens zij opgemerkt dat het gehalte aan vitamine D-achtige stoffen in moedermelk bijzonder laag is en sterk afhankelijk is van de vitamine D-status van de moeder (Hoogland A, 2008).

Funcities van vitamine D

Vitamine D en dan met name het actieve calcitriol heeft verschillende functies in het lichaam. De aanwezigheid van vitamine D-receptoren in verschillende weefsels geeft aan dat vitamine D meerdere functies heeft dan vooralsnog werd aangenomen. Dat geldt met name voor het actieve calcitriol. Ten eerste is calcitriol belangrijk voor de calcium- en fosfaathuishouding, zowel intra- als extracellulair (Holick et al, 2007). Deze twee mineralen spelen een rol bij de botstofwisseling, spiercontractie, zenuwgeleiding en het algehele functioneren van cellen in het lichaam. Daarnaast kan vitamine D de efficiëntie verhogen waarmee calcium en fosfor vanuit de dunne darm worden opgenomen. Bovendien beïnvloedt vitamine D de heropname van deze stoffen in de nieren en kan calcium vanuit het bot

Tabel 2

Voedingsmiddel	Vitamine D (mcg/100g)
Verrijkt	
Margarine	7,5
Melk*	0,8–1,3
Onverrijkt	
Boter	0,3–2,0
Melk	< 0,1
Kaas	< 0,1
Lever	0,5–4,0
Vis**	5,0–40,0
*: Noord-Amerika;	
**: Vette vis, zoals haring, zalm, sardientjes, tonijn.	

Voedingsbronnen van vitamine D.

Tabel 3

Ziekten	Aandoeningen
Bewegingsapparaat	Osteoporose, osteomalacie, rachitis, myopathie, sarcopenie (verlies spiermassa, spierkracht)
Kanker	Borst-, prostaat-, dikke darm-, huid-, blaas-, slokdarm-, maag-, ovarium-, nier-, cervix-, mond-, pancreas-, en baarmoederhalskanker, Hodgkin en non-Hodgkin lymfoma
Auto-immuunziekten	Type I-diabetes, multiple sclerose, chronische thyroïditis (Hashimoto), reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa), systemische lupus erythematosus (SLE)
Hart- en vaatziekten	Hypertensie, atherosclerose, ischemische hartziekte, hartfalen, beroerte
Metabool syndroom	Insulineresistentie
Type I/II-diabetes	Verstoorde regulering van de insulinesecretie en insulinewerking
Infectieziekten	Influenza, tuberculose, virale luchtweginfecties
Mentale aandoeningen	Schizofrenie, depressie, angst, autisme

Overzicht van aandoeningen geassocieerd met een inadequate vitamine D-status.

mobiliseren. Ten slotte bevordert vitamine D de botvorming en -mineralisatie; processen die essentieel zijn voor de ontwikkeling en het behoud van een sterk skelet.

De laatste jaren zijn er talloze publicaties verschenen over vitamine D die niet direct samenhangen met de botcalcificatie of neuromusculaire functies. Zo zou calcitriol een autocriene functie vervullen in de regulering van genexpressie, celdifferentiatie en celproliferatie (Whiting et al, 2005). Daarnaast zijn immuunmodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen toegeschreven aan calcitriol, evenals een rol bij de secretie van insuline en bij de bloeddrukregulering. Bovendien zou calcitriol van belang zijn voor de hersenstofwisseling. Recent is ontdekt dat vitamine D bijdraagt aan het behoud van een goede barrièrefunctie van het darmslijmvlies en een verhoogde doorlaatbaarheid van de darmwand tegengaat (Kong et al, 2008).

Gezondheidsimplicaties en ziektepreventie

Er verschijnen steeds vaker publicaties die vermelden dat een optimale vitamine D-status bijdraagt aan de preventie van (chronische) ziekten. TABEL 3 geeft een overzicht van de meest voorkomende aandoeningen

die kunnen optreden als gevolg van een inadequate vitamine D-status. Een lage vitamine D-status en de prevalentie van deze aandoeningen impliceert niet direct een oorzakelijk verband, maar vormt aanleiding tot verder onderzoek.

Ook op de algehele mortaliteit lijkt vitamine D van invloed. Uit een meta-analyse bleek vitamine D-suppletie (300–2.000 IE) geassocieerd te zijn met een 7% verminderde mortaliteit (Autier et al, 2007). Bovendien kan worden opgemerkt dat de anti-proliferatieve werking van vitamine D effectief blijkt te zijn bij psoriasis en andere huidaandoeningen (Perez et al, 1996).

In het tweede deel van dit artikel zullen enkele aandoeningen waarbij vitamine D mogelijk een gunstige rol kan spelen verder worden toegelicht.

Het tweede deel van dit artikel kunt u lezen in het volgende nummer van dit tijdschrift. Aan het eind van dat deel zullen ook alle literatuurreferenties worden vermeld.

NIEUW LICHT OP ZONNEVITAMINE (2)

Steeds meer toepassingen voor vitamine D

Door: drs. C. Bos, bioloog/gezondheidswetenschapper

In het eerste deel van dit artikel is de synthese, stofwisseling en het aanbod van *zonnevitamine D* besproken. Bij de toepassingsmogelijkheden van vitamine D wordt meestal gedacht aan de calciumhuishouding, botontwikkeling en het handhaven van een gezond skelet. Maar er is meer: in de afgelopen jaren zijn er steeds meer wetenschappelijke publicaties verschenen die vitamine D in verband brengen met hart- en vaatziekten, hypertensie, type I- en II-diabetes, multipale sclerose, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, chronische pijn en kanker, maar ook het risico op vallen. In dit tweede deel van dit artikel zullen enkele aandoeningen waarbij vitamine D mogelijk een gunstige rol kan spelen verder worden toegelicht. Daarbij moet worden vermeld dat niet alle studies even uitgesproken zijn over de bevindingen. Wolpowitz en Gilchrest hebben een aardig overzichtartikel gepubliceerd waarin verschillende studies worden vergeleken en samengevat (Wolpowitz, Gilchrest, 2006).

Ter discussie staat hoeveel vitamine D een mens nodig heeft in aanvulling op de lichaamseigen vitamine D-synthese. Wereldwijd blijken schrikbarend veel mensen een lage vitamine D-status te hebben.

Bewegingsapparaat

Bij een lagere calcidiolspiegel dan 12,5 nmol/l ontstaat rachitis bij kinderen en osteomalacie bij volwassenen. Vitamine D-tekort is mede verantwoordelijk voor osteoporose, sarcopenie en hypovitaminose D-myopathie (spierzwakte). Een Amerikaanse studie analyseerde het voorkomen van rachitis onder kinderen in verschillende staten. De onder-

zoekers zijn van mening dat het aantal gevallen van rachitis weer toeneemt (Chapuy et al, 1997; Weisberg et al, 2004). Minder duidelijk is of een vitamine D-tekort verantwoordelijk is voor het ontstaan van botontkalking (osteoporose), verlies van spiermassa en spierkracht (sarcopenie) en andere klachten van het bewegingsapparaat. Gunstige effecten van vitamine D zou-



den afhankelijk zijn van calciumsuppletie of voornamelijk optreden bij patiënten die een ernstig vitamine D-tekort hebben (< 25 nmol/l 25-OH) (Wolpowitz, Gilcrest, 2006). In vier gerandomiseerde studies bleek het risico op botbreuken bij ouderen te worden verlaagd als 17,5–20 mcg vitamine D per dag werd gesuppleerd in combinatie met een calciumsupplement. Hierbij bedroegen de gemiddelde calcidiol-concentraties na suppletie 74–112 nmol/l (Bischoff-Ferrari et al, 2005).

Er zijn geen overtuigende aanwijzingen uit gerandomiseerde studies dat een vitamine D-dosis tot 10 mcg/dag, al dan niet in combinatie met calcium, beschermt tegen bot-

breuken. Daarentegen is aangetoond dat verbetering van de vitamine D-status bij ouderen leidt tot minder verlies van botmassa en minder botfracturen. Tegelijkertijd neemt de kans op vallen af door een betere balans en sterkere beenspieren (Cherniak et al, 2008; Bischoff-Ferrari et al, 2004).

Kanker

Er zijn sterke aanwijzingen dat leven op hogere breedtegraden het risico verhoogt om te overlijden aan verschillende vormen van kanker en bijdraagt aan de ontwikkeling en progressie van tumoren. Bij een pilotstudie die betrekking had op mannelijke patiënten met een gemetastaseerde vorm van prostaatkanker werd gekeken naar de effecten van calcitriol op de prostaatspecifiek antigeen (PSA) niveaus. Dagelijkse inname van 2.000 IE (50 mcg) cholecalciferol resulteerde in een afname of stabilisatie van de PSA-spiegels (Woo et al, 2005).

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij 1.179 postmenopauzale vrouwen werd gekeken naar het effect van alleen calcium of calcium en vitamine D-inname op de incidentie van verschillende vormen van kanker. In de interventiegroep ($n = 403$) die dagelijks 1.100 IE vitamine D en 1.500 mg calcium slikte, verminderde het risico op verschillende kankers na vier jaar met 66%. Een studie bij een cohort vrouwen, met 25 (OH)D-uitgangsspiegels van minder dan 12 ng/ml versus meer dan 23 ng/ml, die 400 IE vitamine D per dag slikten liet zien dat bij de groep met de laagste uitgangsspiegels darmkanker na acht jaar vaker voorkwam (Holick 2006). Uitkomsten van laboratoriumonderzoek, dierstudies en epidemiologische studies doen vermoeden dat een lage vitamine D-status bijdraagt aan de ontwikkeling en progressie van verschillende vormen van kanker (Garland et al, 2006).

Auto-immuunziekten

Weinig zonlicht of een lage vitamine D-status vergroot waarschijnlijk de kans op auto-immuunziekten. Een studie waarbij 10.366 Finse kinderen gemiddeld 2.000 IE vitamine D per dag innamen en die gedurende 31 jaar werden gevolgd hadden een 78% lager



Verbetering van de vitamine D-status (bijvoorbeeld dagelijks 20 mcg vitamine D plus een calciumsupplement) bij ouderen leidt tot minder verlies van botmassa en minder botfracturen. Tegelijkertijd neemt de kans op vallen af door een betere balans en sterkere beenspieren.

Foto: iStockphoto

risico op type I-diabetes (Hyponen et al, 2001). Leven boven de 35e breedtegraad gedurende de eerst tien levensjaren verhoogt het risico op multiple sclerose (MS) met 100% (Ponsoby et al, 2002; Embry et al, 2000). Vrouwen die dagelijks meer dan 400 IE vitamine D per dag slikten, hadden een 42% lager risico op MS (Munger et al, 2004) en een 40% lager risico op reumatoïde artritis (Merlino et al, 2004) en osteo-artritis (McAllindon et al, 2004).

Rustende T- en B-lymfocyten hebben geen vitamine D-receptor, maar na activering van deze cellen wordt de vitamine D-receptor tot expressie gebracht (Tsoukas et al, 1984). Dendritische cellen die een belangrijke rol spelen bij immuunregulering hebben een vitamine D-receptor en reageren op calcitriol. Deze actieve vorm van vitamine D reguleert de expressie en productie van ontstekingsbevorderende cytokines. Door beïnvloeding van de productie van cytokines en de activiteit van regulatoire T-cellen kan vitamine D ontstekingsprocessen verminderen. Geactiveerde macrofagen produceren overmatige hoeveelheden calcitriol dat op paracrine wijze geactiveerde T- en B-cellen kan beïnvloeden (Holick, 2007).

Sommige onderzoekers zijn van mening dat type I-diabetes en MS veroorzaakt zouden kunnen worden door een virale infectie die op jonge leeftijd is opgelopen. Een verhoogde productie en afgifte van calcitriol door macrofagen zou de virusinfectie kunnen bestrijden en de immuunrespons gunstig beïnvloeden. Een goede vitamine D-status zou het risico op het ontstaan van auto-immuunziekten verminderen (Pittas et al, 2006).

Cardiovasculaire aandoeningen

Vitamine D lijkt een positieve rol te spelen in de preventie van hart- en vaatziekten. Dit is waarschijnlijk te verklaren door het feit dat vitamine D invloed heeft op onder andere de werking van het gladde spierweefsel in de endotheelwand van de bloedvaten, op ontstekingen aan de bloedvaatwand, verkalking van de bloedvaten en op de bloeddruk via het renine-angiotensine systeem (RAS). Studies suggereren dat leven in noordelijke

contreien het risico op hypertensie verhoogt (Rostrand et al, 1997). Achttien patiënten met een verhoogde bloeddruk werden ingedeeld in een interventiegroep of een controlegroep. De mensen in de interventiegroep werden blootgesteld aan UV-B, de proefpersonen in de controlegroep aan UV-A. Bij de interventiegroep stegen de calcidiolspiegels 180% en verminderde de systolische en diastolische bloeddruk 6 mm Hg. Bij de controlegroep werden geen veranderingen waargenomen (Krause et al, 1998).

Recenter onderzoek beschrijft dat mensen met een hoge bloeddruk tweemaal zoveel kans hebben op een hartaandoening. Een groep van 1.739 mannen en vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 59 jaar deed mee aan een vijf jaar durend onderzoek. Bij aanvang van de studie had geen van deze deelnemers last van een hartaandoening. Uit het onderzoek blijkt dat mensen met een te lage vitamine D-inname 62% meer kans hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten in vergelijking met mensen met een normale vitamine D-inname. Een nog hoger risico (113%) werd berekend bij mensen met een sterk verhoogde bloeddruk en vitamine D-tekort. Helaas kwam een te lage vitamine D-status bij 28% van de deelnemers voor (Wang et al, 2007).

Studies die een direct effect van vitamine D beschrijven op hart- en vaatziekten zijn beperkt. In een prospectieve cohortstudie werd een groep van ruim 18.000 mannen in de leeftijd van 40–75 jaar gedurende tien jaar gevolgd. Deze mannen waren bij aanvang van de studie vrij van hart- en vaatziekten. Aan het eind van de studie hadden 352 mannen een niet-fataal hartinfarct gehad en 102 een fataal. Op basis van bloedmonsters die gedurende de studie waren afgenomen bleek dat mannen die deficiënt (< 15 ng/ml) waren in vitamine D (25-hydroxyvitamine D) een hoger risico hadden op het krijgen van een hartinfarct. Dit verband bleef ook bestaan na correctie voor allerlei relevante risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk, roken en een hoog lipidengehalte. Deze studie geeft aan dat een goede vitamine D-voorziening waarschijnlijk belangrijk is voor de preventie van

hart- en vaatziekten (Giovannucci et al, 2008).

Overige studies suggereren dat een vitamine D-tekort bijdraagt aan het ontstaan van hart- en vaatziekten (waaronder ischemische hartaandoeningen, beroerte, hartfalen) door de associatie met glucose-intolerantie, metabool syndroom, dislipidemie, hypertensie en toegenomen ontstekingsactiviteit (Michos et al, 2008). Vitamine D-suppletie (50 mcg/dag) had een significant ontstekingsremmend effect en kan mogelijk verder ziekteverloop remmen (Schleithoff et al, 2006)

Vitamine D-behoefte en -status

De behoefte aan vitamine D is afhankelijk van de hoeveelheid UV-B-straling waaraan mensen zich blootstellen. Nederland ligt op de 52e breedtegraad. Vanwege deze ligging bereiken de UV-B-stralen ons alleen tussen elf uur 's morgens en drie uur 's middags in de maanden mei tot medio september. Dat betekent dat we voor een groot deel van het jaar afhankelijk zijn van vitamine D uit voeding of supplementen (Grootjans-Geerts I, 2006). Zoals eerder vermeld wordt de vitamine D-status bepaald door het analyseren van de spiegels 25-hydroxyvitamine D in het bloed. De referentiewaarden die laboratoria als normaalwaarden voor 25-hydroxyvitamine D hanteren, zijn niet gestandaardiseerd. Ook het niveau van het parathormoon kan

als indicator worden gebruikt. Een lage vitamine D-spiegel correleert met een hoog niveau van het parathormoon.

Vitamine D-waarden in het bloed lager dan 20 nmol/l worden geclassificeerd als een ernstig vitamine D-tekort. Waarden boven 30 nmol/l heten normaal. Met het oog op de parathormoonspiegels is in Frankrijk en de VS de wenselijke 25 hydroxyvitamine D-spiegel inmiddels vastgesteld op 75 nmol/l of hoger. Beneden een serumconcentratie van 75 nmol/l compenseert het lichaam de tekortschietende werking van vitamine D op de calciumhuishouding met het verhogen van de parathormoonspiegels (Vieth R et al, 2007; Visser M et al, 2006). Daarnaast is de calciumabsorptie in de darm beneden een vitamine D-spiegel van 75 nmol/l geremd. Wielders et al en Grootjans-Geerts hebben in het 'Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde' het tekort en belang van vitamine D zeer helder beschreven. Hele bevolkingsgroepen hebben moeite met het handhaven van een adequate vitamine D-status; met name mensen met een donkere huidskleur en mensen die weinig buiten komen. In de westerse samenleving wordt 80–90% van de tijd binnenshuis doorgebracht. De laagste spiegels worden aangetroffen bij bejaarden, en dan in het bijzonder bij degenen die in verzorgings- en verpleeghuizen wonen en daardoor weinig direct zonlicht ontvangen. In Europa heeft meer dan 28% van de gezonde en 70–100% van de gehospitaliseerde volwassenen een te lage vitamine D-status (Holick MF, 2006). Om deze reden adviseert het Voedingscentrum voor grote groepen Nederlanders vitamine D-suppletie, namelijk voor alle kinderen beneden de leeftijd van 5 jaar, voor zwangeren, vrouwen die borstvoeding geven, evenals voor vrouwen vanaf 50 jaar en mannen vanaf 60 jaar. De huidige voedingsnormen voor vitamine D variëren per levensfase en liggen tussen de 5–15 mcg/dag (200–600 IE/dag) (Hart W, 2000).

Sommige vitamine D-onderzoekers zijn van mening dat sprake is van een optimale vitamine D-status bij een circulerende calcidiol serumspiegel van 70–80 nmol/l. Om een dergelijke spiegel te bereiken is een orale dosis



Voor kinderen is een voldoende (extra) inname van vitamine D van groot belang want bij een calcidiolspiegel lager dan 12,5 nmol/l ontstaat rachitis. Volgens Amerikaanse onderzoekers neemt het aantal gevallen van rachitis de laatste jaren weer toe.

Foto: S. Wilson



In Nederland bereiken UV-B-stralen, noodzakelijk voor de vitamine D-synthese, ons alleen gedurende een paar uur per dag tijdens de zomermaanden. Een groot deel van het jaar zijn we daarom afhankelijk van vitamine D uit voeding of supplementen.

Foto: Studio Campo

vitamine D₃ nodig van ten minste 20–25 mcg/dag (800–1.000 IE/dag) (Dawson-Hughes B et al, 2006).

Ouderen die minder makkelijk vitamine D₃ aanmaken zijn gebaat bij een dagdosering van 50 mcg/dag (2.000 IE/dag). Als de calcidiolspiegel na drie maanden suppletie niet hoger is dan 32 nmol/l, dan kan de dosis tijdelijk worden verhoogd naar 100 mcg/dag (4.000 IE/dag) (Cherniack EP et al, 2008).

Vitamine D-toxiciteit

Vitamine D-toxiciteit uit zich in de vorm van onder andere hypercalciëmie en hypercalciurie. Naarmate de vitamine D-status verbetert, neemt de calciumconcentratie in de urine geleidelijk toe en vanaf een 25-hydroxyvitamine D-concentratie van 225 nmol/l geldt dit eveneens voor de serum-calciumconcentratie. Klinische symptomen van een overdosis zijn onder andere anorexie, misselijkheid, braken, hypertensie en vermoeidheid. Op termijn kan overmatige calciumafzetting in andere organen, zoals hart, nieren, longen en bloedvaten optreden (Groff et al, 2005). Bij een overmatige blootstelling aan UV-B stijgt het vitamine D₃-

gehalte in de huid zodanig dat de gevormde vitamine D₃ net zo snel wordt aangemaakt als afgebroken (Zittermann et al, 2008).

Hypervitaminose D-verschijnselen zijn waargenomen bij bad- en strandmeesters, maar herstel trad vrij snel op zodra deze mensen uit de zon bleven.

Vitamine D-toxiciteit kan daarentegen wel worden veroorzaakt door een te hoge vitamine D-suppletie. Vitamine D-toxiciteit treedt op bij een dagelijkse inname boven de 250 mcg (10.000 IE) gedurende een periode van meer dan een jaar. De daarbij gepaard gaande 25 hydroxyvitamine D-spiegel van 250 nmol/l moet niet worden overschreden (Vieth, 1999).

Een studie over de effectiviteit en veiligheid van vitamine D vergeleek 22 studies van vitamine D-suppletie met betrekking tot bijwerkingen. De dagelijkse doses varieerden van 400–4.000 IE vitamine D₃ (19 studies) en 5.000–10.000 IE vitamine D₂ (twee studies). Hoewel vaker hypercalciëmie en hypercalciurie in de vitamine D-groepen werden gerapporteerd bereikte de frequentie van deze condities meestal geen significantie ten opzichte van placebo (Cranney et al, 2007).

De maximaal veilige dosis voor vitamine D₃ is momenteel in de EU 50 mcg (2.000 IE) per dag. Volgens een risicoanalyse uit 2007 kan deze waarde zonder bezwaar worden vijfvoudigd tot 250 mcg (10.000 IE) per dag (Hathcock et al, 2007).

Conclusies

Blootstelling aan zonlicht in de zomermaanden levert een belangrijke bijdrage voor het behoud van gezonde botten. Nederland krijgt op jaarbasis te weinig zonlicht om een gezonde vitamine D-dosis te handhaven. Een tekort aan vitamine D is een vaak voorkomend verschijnsel onder vele bevolkingsgroepen. Suppletie met vitamine D ondersteunt kinderen in hun groei en kan op volwassen leeftijd het ontstaan van osteomalacie en osteoporose tegengaan. Vanwege nieuwe inzichten in de vele functies van vitamine D zou een optimale calcidiol-serumspiegel gebaseerd moeten worden op de relatie met andere aandoeningen dan die van het bewegingsapparaat. Er zijn sterke aanwijzingen dat extra vitamine D zou helpen bij het voorkomen van met name bepaalde vormen van kanker. Tegelijkertijd is er behoefte aan overtuigende resultaten uit epidemiologische studies. De nadelen van het wachten op deze resultaten wegen niet op tegen de voordelen van een hogere vitamine D status. Voor het bereiken van een optimale vitamine D-status van meer dan 80 nmol/l 25 hydroxyvitamine D is het belangrijk om in de zomermaanden de huid regelmatig en met mate bloot te stellen aan

direct zonlicht. In de herfst en winter kan een vitamine D-supplement worden gebruikt waarbij doseringen de huidige aanvaardbare bovengrens van 50 mcg per dag soms mogen overschrijden.

Belangrijk is dat de gezondheidsautoriteiten alle publicaties over vitamine D nauwgezet volgen en de aanbevelingen en normaalwaarden voor wat een gezonde vitamine D-status is herzien.

Referenties

- Adams J et al: 'Biochemical indicators of disordered vitamin D and calcium homeostasis in sarcoidosis'; *Sarcoidosis* 3(1):1, 1986.
- Autier P, Gandini S: 'Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials'; *Arch. Int. Med.* 167(16):1730, 2007.
- Avenell A et al: 'Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis'; *Cochrane Database Syst Rev* 3, 2005.
- Bettoun D et al: 'Retinoid X receptor is a nonsilent major contributor to vitamin D receptor-mediated transcriptional activation'; *Mol. Endocr.* 17(11):2320-2328, 2003.
- Bischoff-Ferrari H et al: 'Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials'; *Jama* 293(18):2257-2264, 2005.
- Cannell J et al: 'Epidemic influenza and vitamin D'; *Epidemiology and Infection* 134(06):1129-1140, 2006.
- Chapuy M et al: 'Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population'; *Osteoporosis International* 7(5):439-443, 1997.
- Cherniack EP et al: 'Hypovitaminosis D: a stealthy epidemic that requires treatment'; *Geriatrics* 63(4):24-30, 2008.
- Choon Seng Woo T et al: 'Pilot study: Potential role of vitamin D(cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy'; *Nutr. Canc.* 51(1):32-36, 2005.
- Cranney A et al: 'Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health'; *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep)* 158:1-235, 2007.
- Dawson-Hughes B et al: 'Estimates of optimal vitamin D status'; *Osteoporosis International* 16(7):713-716, 2005.
- Embry A et al: 'Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis'; *Ann. Neur.* 48(2), 2000.
- Garland C et al: 'The role of vitamin D in cancer prevention'; *Am. Public Health. Assoc.* 96:252-261, 2006.
- Giovannucci E et al: '25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men'; *Arch. Intern. Med.* 168(11):1174-1180, 2008.

Vitamine E-suppletie: minder cardiovasculaire sterfte

Uit een studie onder 77.719 proefpersonen in de leeftijd van 50-76 jaar blijkt dat langdurig voortgezette suppletie met vitamine E gepaard gaat met een vermindering van het risico om als gevolg van een hart- of bloedvatkwaal te overlijden. Van de deelnemers aan het onderzoek was met behulp van vragenlijsten informatie verkregen over het gebruik van supplementen in de voorgaande tien jaren. Vervolgens werd gedurende een follow-up periode van vijf jaar de sterfte geïnventariseerd. Daaruit bleek dat als gedurende tien jaar gemiddeld meer dan 215 mg vitamine E per dag werd

gesuppleerd het risico op cardiovasculaire sterfte 28% kleiner was dan wanneer geen vitamine E-supplementen werden genomen. Ook werd vastgesteld dat bij mensen die gemiddeld 6-7 keer per week een multi hadden gebruikt het risico om door een hart- of bloedvataandoening te sterven 16% lager was dan bij degenen die geen multi's namen.

Pocobelli G et al: 'Use of supplements of multivitamins, vitamin C, and vitamin E in relation to mortality'; *American Journal of Epidemiology* 170(4):472-483, aug. 2009.

(E.d.B.)

- Gorham E et al: 'Vitamin D and prevention of colorectal cancer'; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 97(1-2):179-194, 2005.
- Grootjans-Geerts I: 'Vitamine D: belangrijk al vóór de wieg en tot het graf'; *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 150(9), maart 2006.
- Grant W: 'Lower vitamin-D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates'; *J. Nat. Med. Assoc.* 98(3):357, 2006.
- Groff JL, Gropper SS, Hunt SM: 'Advanced Nutrition and Metabolism'; Brooks Cole, Pacific Grove, Cal. (USA), 1999. ISBN-10 0534555217.
- Hart W: 'Aanbevelingen voor calcium en vitamine D in het rapport 'Voedingsnormen' van de Gezondheidsraad'; *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 144(42):1991-1994, 2000.
- Hathcock J et al: 'Risk assessment for vitamin D'; *Am. J. Clin. Nutr.* 85(1):6, 2007.
- Holick M: 'Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease'; *Am. J. Clin. Nutr.* 80(6):1678S, 2004.
- Holick M: 'The vitamin D epidemic and its health consequences'; *J. of Nutrition* 135(11):2739S, 2005.
- Holick M: 'Resurrection of vitamin D deficiency and rickets'; *J. Clin. Invest.* 116(8):2062, 2006.
- Holick M: 'High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health'; *Mayo Clinic*, 2006.
- Holick M: 'Vitamin D deficiency'; *New Engl. J. Med.* 357(3):266, 2007.
- Hoogland A: 'Vitamine D suppletie op onze breedtegraad onontbeerlijk'; *Van Nature* 10:10-15, 2008.
- Hyppönen E et al: 'Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study'; *The Lancet* 358(9292):1500-1503, 2001.
- Kong J et al: 'Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier'; *AJP-Gastrointestinal and Liver Physiology* 294(1):G208, 2008.
- Krause R et al: 'Ultraviolet B and blood pressure'; *Lancet* 352(9129):709-710, 1988.
- Lips P: 'Vitamin D physiology'; *Progr. Biophysics and Mol. Biol.* 92(1):4-8, 2006.
- McAlindon T et al: 'Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study'; *Ann. Internal Med.* 125(5):353-359, 1996.
- Merlino L et al: 'Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study'; *Arthritis & Rheumatism* 50(1), 2004.
- Michos ED, Melamed ML: 'Vitamin D and cardiovascular disease risk'; *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care* 11:7-12, 2008.
- Mohr S et al: 'The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide'; *Diabetologia* 51(8):1391-1398, 2008.
- Munger K et al: 'Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis'; *Jama* 296(23):2832, 2006.
- Munger K et al: 'Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis'; *Neurology* 62(1):60-65, 2004.
- Muskiet FAJ, Van der Klis FRM, Saleh AEC, Jonxis JHP; *Ned. Tijdschr. Klin. Chem.* 20:32-37, 1995.
- Perez A et al: 'Efficacy and safety of topical calcitriol (1, 25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis'; *Br. J. Dermatol.* 134(2):238, 1996.
- Pittas A et al: 'Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women'; *Diabetes Care* 29(3):650, 2006.
- Ponsoby A et al: 'Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research'; *Toxicology* 181:71-78, 2002.
- Pruimboom L: 'Vitamine D, vitamine A en DHA: To restore health we have to go back to the future'; *Van Nature* 1(1):30-32, 2006.
- Rostand S: 'Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences'; *Hypertension* 30(2):150-156, 1997.
- Schleithoff SS et al: 'Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial'; *Am. J. Clin. Nutr.* 83(4):754-759, 2006.
- Shiels ME et al: 'Modern nutrition in health and disease, 8th ed.'; 308-325, Lea and Febiger, Philadelphia (VS), 1994.
- Schleithoff S et al: 'Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind randomized placebo-controlled trial'; *82(4)*, 2006.
- Tsoukas C et al: '1, 25-dihydroxyvitamin D3: a novel immunoregulatory hormone'; *Science* 224(4656):1438-1440, 1984.
- Venning G: 'Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people'; *BMJ Publishing Group Ltd.* 330:524-526, 2005.
- Vieth R: 'Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety 1 2'; *Am. J. Clin. Nutr.* 69(5):842-856, 1999.
- Vieth R et al: 'The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective'; *Am. J. Clin. Nutr.* 85(3):649-650, 2007.
- Viljakainen H et al: 'How Much Vitamin D3 Do the Elderly Need?'; *J. Am. Coll. Nutr.* 25(5):429, 2006.
- Visser M et al: 'Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission'; *Am. J. Clin. Nutr.* 84(3):616-622, 2006.
- Wang T et al: 'Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease'; *Circulation* 117(4):503, 2008.
- Weisberg P et al: 'Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003'; *Am. J. Clin. Nutr.* 80(6 Suppl):1697S, 2004.
- Whiting S, Calvo M: 'Dietary recommendations to meet both endocrine and autocrine needs of Vitamin D'; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 97(1-2):7-12, 2005.
- Wielders JP et al: 'Ernstige vitamine D deficiëntie bij ruim de helft van de niet-westerse allochtone zwangeren en hun pasgeborenen'; *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 150:495-499, 2006.
- Wolpowitz D, Gilchrist B: 'The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it?'; *J. Am. Acad. Dermatol.* 54(2):301-317, 2006.
- Zittermann A: 'Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?'; *Br. J. of Nutr.* 89(5):552-572, 2007.
- Zittermann A, Koerfer R: 'Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease'; *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11:752-757, 2008.

Q10-suppletie kan spermakwaliteit infertiele mannen verbeteren

Bij een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek bij infertiele mannen bleek suppletie met co-enzym Q10 de kwaliteit van het sperma significant te verbeteren. De Q10-en de placebogroep omvatten elk 106 mannen met oligoasthenoteratospermie, een conditie waarbij de spermacellen-concentratie, de beweeglijkheid van de cellen en het percentage morfologisch normale cellen onvoldoende zijn. Vastgesteld werd dat een 26 weken durende behandeling met dagelijks 300 mg co-enzym Q10 zowel in een grotere concentratie als een grotere beweeglijkheid van de zaadcellen resulteerde. Tevens werd

een significante verbetering geconstateerd in de zogenoemde acrosoomreactie, een proces dat de spermacel helpt de eicel binnen te dringen en daadwerkelijk te bevruchten. Of langer voortgezette en/of hoger gedoseerde suppletie tot verdere verbeteringen kan leiden zal uit nader onderzoek moeten blijken.

Safarinejad MR: 'Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men'; *Journal of Urology* 182(1):237-248, juli 2009.

(E.d.B.)