

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

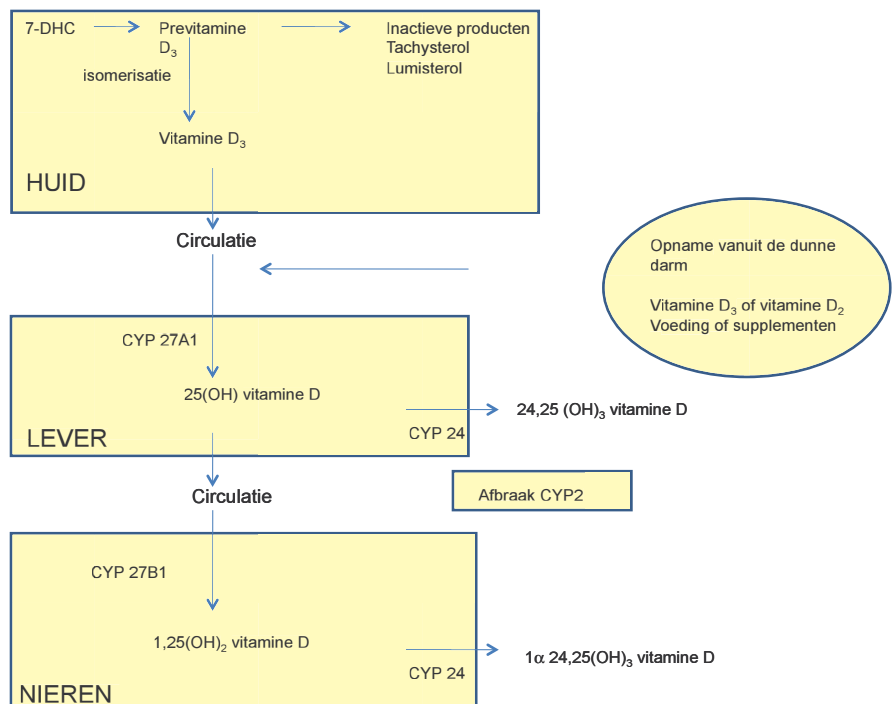
Vitamine D is strikt genomen dus géén vitamine maar een prohormoon. Ons lichaam kan namelijk met behulp van ultraviolet licht van de zon zelf vitamine D maken. Vitamines daarentegen kunnen niet door het lichaam worden gemaakt en dienen te worden opgenomen uit voeding of supplementen.

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.