

Vitamine D, voeding en huid: is er nieuws onder de zon?

F.R. de Gruijl

Afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Frank R. de Gruijl

E-mail: f.r.de_gruijl@lumc.nl

GESCHIEDENIS VAN VITAMINE D

De geschiedenis van vitamine D is nauw verbonden met die van rachitis. De industrialisatie zou verantwoordelijk zijn voor een gebrek aan zonlicht bij werkende kinderen in de steden, wat afwijkingen in de lange beenderen veroorzaakte. Rachitis was echter al ruim voor de industriële revolutie wijdverbreid in de steden van het zeventiende-eeuwse Engeland, maar ook endemisch in de zuidwestelijke graafschappen Dorset en Somerset;¹ vandaar waarschijnlijk de traditioneel Nederlandse benaming Engelse ziekte. De ziekte was echter niet typisch Engels: aan het eind van de negentiende eeuw werd ook in Leiden bij obductie in ruim 80% van de kinderen rachitis geconstateerd.² Maar veel eerder nog, rond 100 AD, gaf de Romeinse arts Soranus al een duidelijke beschrijving van deze ziekte, waarbij het hem opviel dat die meer voorkwam bij kinderen in Rome dan in Griekenland.¹

Er is door de eeuwen heen op velerlei manieren gespeculeerd over de oorzaak (kwalijke humoren, erfelijkheid, voeding, besmetting, gebrek aan frisse lucht of zonlicht enzovoort), maar die bleef in nevelen gehuld tot het begin van de twintigste eeuw. In kuststreken was men al eeuwen overtuigd dat levertraan uit kabeljauw goed was voor de gezondheid en in 1824 werd in de Duitse medische literatuur door Schütte voor het eerst melding gemaakt van de helende werking op rachitis.³ In 1919 werd door de Engelse arts Edward Mellanby in experimenten met puppies onomstotelijk vastgesteld dat een slecht dieet rachitis veroorzaakte, en dat dit met voedingselementen rijk aan vetoplosbaar vitamine A (waaronder levertraan) gecorrigeerd kon worden.⁴ Gelijktijdig voerde de chemicus Elmer McCollum dieetexperimenten uit met ratten aan de John Hopkins Universiteit in de VS. Op de vraag van de kinderarts prof. John Howland, verbonden aan dezelfde universiteit, of rachitis experimenteel bij dieren kon worden geïnduceerd, kon McCollum

hem als antwoord ratten uit zijn experimenten laten zien met de betreffende botafwijkingen. Ook McCollum kwam in eerste instantie tot de conclusie dat het vetoplosbare vitamine A de botafwijkingen zou kunnen genezen. Door oxidatie kon hij echter deze vitamine vervolgens onwerkzaam maken waardoor levertraan, zoals verwacht, de genezende werking op xerophthalmie verloor, maar tot zijn verrassing niet de antirachitiswerking.⁵ Hiermee was in 1922 een nieuwe vitamine geïdentificeerd: vitamine D (naar later bleek eigenlijk geen vitamine maar een prohormoon).

ZONLICHT EN VITAMINE D?

Ofschoon de wetenschappelijke ontdekking van een relatie tussen rachitis en zonlicht werd toegeschreven aan Theobald Palm, die dat in 1890 afleidde uit geografische gegevens, werd die relatie - en daarmee ook de mogelijke genezing van rachitis door zonlicht - al in 1822 onderkend door de Poolse arts Jędrzej Snaidecki.² Hij kwam tot zijn conclusies op grond van het feit dat rachitis voornamelijk voorkwam bij kinderen in de Poolse steden en niet op het platteland waar de kinderen veel meer blootgesteld waren aan zonlicht. Het uiteindelijke bewijs werd door Huldchinsky in 1919 en wat later door Hess en Unger in 1921 geleverd door rachitis in een paar maanden te genezen met herhaalde blootstellingen aan respectievelijk een hoogtezon of zonlicht.² Het verband tussen vitamine D en zonlicht bleef raadselachtig tot de Duitse chemicus Adolf Windaus uit Göttingen met zijn onderzoek naar steroïden, waarvoor hij in 1928 de Nobelprijs ontving, dit kon verklaren. In samenspraak met de rachitis-onderzoekers Hess in New York en Rosenheim in Londen, isoleerde hij uit een cholesterolpreparaat een 'onzuiverheid' (1:2000) die onder invloed van zonlicht (en thermische isomerisatie) overging in antirachitisch vitamine D. Uit een dertigtal steroïdepreparaten werd ergosterol uit de ergotschimmel geïdentificeerd als vergelijkbaar met de 'onzuiverheid'. Het plantaardige ergosterol ging fotochemisch over in vitamine D₂ (ergocalciferol) dat in kippen antirachitisch werkte, maar niet zo sterk als vitamine D₃ (cholecalciferol) uit varkenshuid.³ In 1937 identificeerden Windaus en Bock 7-dehydroxycholesterol (7DHC) in varkenshuid als de voorloper van vitamine D₃;⁶ 7DHC werd ook geïsoleerd uit de huid

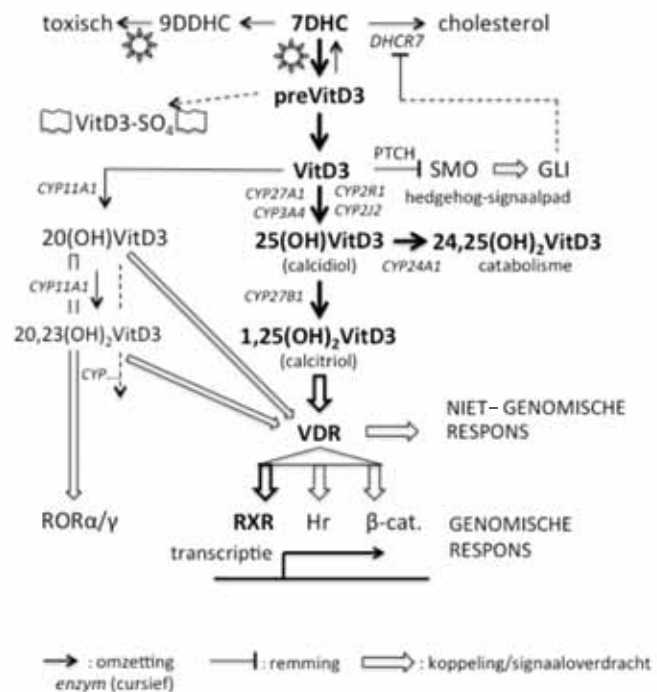
van de rat, andere zoogdieren en de mens, en uit koemelk, lever en dierlijk voedsel. Vanwege 7DHC in het botervet kon melk (ook in poedervorm) verrijkt worden in vitamine D₃ door blootstelling aan ultraviolette straling (UV), want kortgolvig UV (UVB golf lengten < 315 nm) in zonlicht bleek verantwoordelijk voor de omzetting van 7DHC in vitamine D₃.

METABOLIETEN EN WERKZAAMHEID

Omdat vitamine D belangrijk bleek voor de calciumfosforhuishouding en botstofwisseling werd het canonieke metabole pad standaard tekstboekmateriaal (figuur 1): een lineair proces van fotochemische omzetting van 7DHC, als provitamine D₃, in previtamine D₃ die thermisch isomeriseert naar vitamine D₃. De lipofiele vitamine D₃ moet aan een transporteiwit (DBP, vitamine D bindend proteïne) koppelen om in circulatie te komen, evenals zijn hydroxyleringsmetabolieten: 25 hydroxyvitamine D₃ (calcidiol) uit de lever en vervolgens 1,25 dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol) uit de nieren. Alleen calcitriol bleek actief door binding aan de vitamine D-receptor (VDR), waardoor in de darmwand de opname van calcium en fosfaat wordt gereguleerd en in de botten de mobilisatie van calcium en andere mineralen (bij een laag calciumniveau wordt calcitriol verhoogd wat botresorptie door osteoclasten stimuleert). De calcitriolspiegel wordt in samenhang met het calciumniveau binnen nauwe grenzen gereguleerd, terwijl de calcidiolspiegel (40–120 nmol/l) grote seizoenschommelingen laat zien, in klaarblijkelijke afhankelijkheid van de vitamine D-productie in de huid door UVB in zonlicht (van oktober tot maart, als de zonkracht kleiner is dan 2 á 3, wordt er geen vitamine D₃ in de huid geproduceerd). Zomerse en winterse spiegels zijn wel significant maar slechts zwak gecorreleerd (met andere woorden een hoge zomerse spiegel impliceert niet noodzakelijk een hoge winterse spiegel). De winterse spiegel wordt mede bepaald door het dieet: bij kinderen in Nederland bleek met namen de melkconsumptie van significante invloed.⁷

Het is inmiddels duidelijk dat deze tekstboekken-nis aanvulling behoeft: calcitriol kan ook buiten de nier door allerlei cellen uit calcidiol gevormd worden, en bijna alle cellen in ons lichaam hebben de VDR. Hiermee blijkt vitamine D betrokken bij veel meer fysiologische processen dan alleen die voor de botstofwisseling. Zo remt in epitheel de lokale calcitriolproductie de celproliferatie en stimuleert die de celdifferentiatie. In het immuunsysteem moduleert calcitriol/VDR verschillende responsen: het heeft onder andere een remmende werking op ontstekingen en helper-T-cellen, en een stimulerende werking op regulatoire T-cellen en op de aangeboren immuniteit, met name op de productie van microbicide peptide zoals cathelicidine/LL-37, ook in huid en vooral in keratinocyten (tevens een effect van calcipotriol, een niet-calcemisch analogon van calcitriol).

De VDR behoort tot de familie van nucleaire steroidreceptoren en kan na binding van het flexibele calcitriol in een 'komvorm' dimeriseren met een familielid, de retinoïde-X-receptor (RXR), tot een transcriptiefactor, die onder meer genen kan activeren die betrokken zijn bij het calciumtransport.⁸ Maar VDR kan ook binden aan beta-catenine en zo het canonieke Wnt-sig-naalpad onderbreken, en met zijn corepressor Hr ('hairless') reguleert VDR zonder calcitriol de haarcyclus (een defect Hr heeft alopecia vulgaris tot gevolg en een defect VDR alopecia bij een vitamin D-resistente rachitis). Als alternatief kan calcitriol in een vlakke configuratie binden aan VDR, wat tot een snelle niet-genomische respons leidt;⁷ rigide vlakke analoga van calcitriol die op deze wijze binden zijn niet calcemisch. Langs deze signaalroute kan onder andere het herstel van DNA-schade in de epidermis worden verhoogd. De keratinocyt produceert zelf vitamine D₃ uit 7DHC onder invloed van UVB en bevat ook de beide hydroxyleringsenzymen (figuur 1) die nodig zijn om vitamine D₃ om te zetten in calcitriol. Het calcitriol kan vervolgens aan de VDR in keratinocyten binden en zo de proliferatie en differentiatie reguleren. Daarmee is de huid het enige orgaan dat in principe volledig zelfstandig kan voorzien in zijn vitamine D-huishouding.



Figuur 1. Metabole paden van vitamine D₃ en effecten. Middenkolom, vet gedrukt: het canonieke metabole pad voor vitamine D₃ uitmondend in activatie van VDR. Linkerkolom alternatieve metabolieten van vitamine D₃, wateroplosbaar vitamine D-sulfaat en 9DDHC als oorzaak van lichtvergevoelig bij SLOS. Rechts het afbraakproduct van vitamine D₃ en het effect op het hedgehogsig-naalpad met mogelijke remming van de vorming van cholesterol uit 7DHC.

ALTERNATIEVE METABOLIETEN EN WERKING

De voorlopers van calcitriol, 7DHC tot en met calcidiol (figuur 1), werden verondersteld biologisch inactief te zijn omdat ze de VDR niet activeerden. Maar vitamine D₃ en in minder mate 7DHC en calcitriol zelf⁹ remmen SMO in het celmembran na door trimeren van de membraanreceptor PTCH uit de cel te zijn gepompt.¹⁰ Daarmee wordt het hedgehogsignaalpad geremd dat in haarfollikels en basaalcelcarcinomen (BCC) actief is en uitmondt in GLI-transcriptieactiviteit (figuur 1).⁹ Als een hedgehogeiwit koppelt aan PTCH stopt de pompwerking en wordt SMO niet langer geremd waardoor de hedgehogsignaaltransductie actief wordt. Het toevoegen van vitamine D₃ of calcitriol remt in vitro de groei van BCC-cellen in synergie met de bekende SMO-remmers, cyclopamine of vismodegib, maar het had in vivo vooralsnog weinig effect, waarschijnlijk vanwege de lipofiliteit van de vitamine D waardoor de biologische beschikbaarheid in het interstitieel milieu van de tumor onvoldoende is. Interessant is verder dat er ook een wateroplosbare vorm is van vitamine D₃, namelijk vitamine D₃-sulfaat. Deze vorm van vitamine D₃ bleek (nagevoeg) niet actief in calciumtransport en werd daarom afgeschreven als niet werkzaam. Het is inmiddels de vraag of dit terecht is. Als deze variant in voldoende mate gevormd wordt – of dit het geval is en hoe is niet duidelijk – zou hij nog werkzaam kunnen worden via de niet-genomische route of als intermediair tussen PTCH en SMO in de hedgehogsignaalroute.

De recente ontdekking dat het enzyme CYP11A1 vitamine D₃ kan omzetten in een grote familie van alternatieve metaboliëten¹⁰ laat zien dat onze fixatie op de calcidiol-calcitriol-VDR-as waarschijnlijk in hoge mate onvolledig is (figuur 1). Omdat keratinoocyten en fibroblasten dit enzym bevatten kunnen deze alternatieve omzettingen ook plaats vinden in de huid. De eerste hydroxyleringsproducten via CYP11A1 zijn 17 hydroxy-, 20 hydroxy-, en 22 hydroxyvitamine D₃, waarbij de tweede overheerst. Deze metaboliëten kunnen allemaal via diverse CYP-enzymen tot multiple gehydroxyeerde producten leiden. Van 20 hydroxyvitamine D₃ is vastgesteld dat die vergelijkbaar is met calcitriol in werking en effectiviteit: remming van proliferatie en stimulatie van differentiatie en DNA-herstel. In afhankelijkheid van VDR veroorzaakt deze metaboliëte de koppeling van nucleaire eiwitten aan vitamine D-resonselementen, VDRE, in het genoom, dat wil zeggen een genomische respons, maar in afwezigheid van een hypercalcemisch effect. Bovendien bindt 20 hydroxyvitamine D₃ aan de retinoïde orphan-receptoren (ROR)-alfa en -gamma, die daarvoor worden geremd. Remming van ROR-alfa kan onder andere de productie van de ontstekingscytokine IL17 onderdrukken. De eerste resultaten met chromatografie wijzen erop dat 20 hydroxyvitamine D ook in serum kan worden gemeten.

Tabel 1. Vitamine D-gehalte (in internationale eenheden, IE, en µgram; 1 µgram = 40 IE) van voedingssoorten, waarbij vette vis de rijkste bron is, maar de variatie in de metingen voor elke vissoort is groot. Vitamine D is stabiel bij verhitting.

hoeveelheid	voeding	IE vitD	µg vitD
14 g	levertraan (1 eetlepel)	1400	35
100 g	vette vis; meerval, wilde zalm, makreel, sardines, forel, paling	400 - 1000	10 - 25
100 g	gekweekte zalm	160	4
100 g	witte vis; bot, tong, schol	50 - 200	1,2 - 5
6	oesters	270	6,7
5 g	margarine op 1 boterham (blue band halvarine)	16 (30)	0,4 (0,75)
5 g	boter (op 1 boterham)	2,4	0,06
1 glas	volle melk (150 ml)	6	0,15
1 glas	halfvolle melk (150 ml)	0	0
1 schaalte	yoghurt	0	0
1 plak	kaas	5	0,12
1	eidooier	20	0,5
3 plakken	salami	17	0,4
100 g	magere ham	92	2,3
100 g	rundertartaar	34	0,9
100 g	varkensvlees	60	1,5
100 g	runder/kalfslever	49	1,2
100 g	portabello	446*	11,2*
100 g	tofu	157*	3,9*
100 g	champignons (witte paddenstoelen)	28*	0,7*

* plantaardig vitamine D₂ (ergocalciferol) i.p.v. D₃ (cholecalciferol) van dierlijke oorsprong

SMITH-LEMLI-OPITZSYNDROME (SLOS)

7DHC wordt gevormd als voorlaatste metaboliëte in de synthese van cholesterol (figuur 1); SLOS (1:25000 geboorten, misvormingen en mentale retardatie) wordt veroorzaakt door mutaties in het enzyme 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) wat de laatste stap naar cholesterol verhindert en een ophoping van 7DHC tot gevolg heeft. Een groot percentage van de SLOS-patiënten is overgevoelig voor UVA (maximaal bij 350 nm). 7DHC is zelf niet fototoxisch, maar na reacties met singlet zuurstof of hydroxylradicalen ontstaat via een instabiel tussenproduct cholesta-5,7,9(11)-trien-3beta-ol (9DDHC) dat wel fototoxisch is (absorptie maximaal bij 324 nm). Dit product kan ook in het bloed worden gemeten. In het geval van lichtovergevoeligheid treedt al bin-

nen een paar minuten na UVA-blootstelling een erythem op dat 24 tot 48 uur aanhoudt.

ETEN OF DE ZON IN?

In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van het vitamine D-gehalte in de diverse voedingssoorten. Om in een substantiële vitamine D-inname van honderden internationale eenheden (IE) te voorzien zou er veel vette vis gegeten moeten worden (zoals de Eskimo's doen). Opvallend genoeg blijft de inname met zuivelproducten laag, dat wil zeggen onder de 100 IE (2,5 µg) per dag. In tegenstelling tot de VS wordt in Nederland voeding niet verrijkt met vitamine D, met uitzondering van margarine (en bak- en braadproducten).

De door de Gezondheidsraad¹² aanbevolen dagelijkse vitamine D-inname van 400 IE (10 µgram voor mannen 4-70 jaar en vrouwen 4-50 jaar) wordt bij lange na niet gehaald met ons dieet (mediane inname 80-160 IE, 2-4 µgram). Maar in de zomer wordt over het algemeen meer dan voldoende vitamine D aangemaakt door de normale dagelijkse zonblootstelling op hoofd, onderarmen en handen (bijvoorbeeld tijdens een korte lunchwandeling). In de winter valt deze vitamine D-bron weg. Toch vindt de Gezondheidsraad vitamine D-suppletie (of verdere verrijking van ons voedsel) in de winter niet nodig omdat de meeste mensen een calcidiolniveau hebben boven de 30 nmol/l, wat voldoende zou moeten zijn voor gezonde botten en spieren – de enige effecten waarvoor het wetenschappelijk bewijs voldoende werd geacht.

CONCLUSIES

De geschiedenis van rachitis is lang en de fortuinlijke anti-rachitische werking van vitamine D heeft in hoge mate onze kennis over dit prohormoon bepaald. In de afgelopen decennia is het onderzoek naar vitamine D opgeleefd met de ontdekking van de veelzijdige werkzaamheid buiten die voor gezonde botten - van ongeveer 1100 artikelen in 1998 naar ruim 4300 in 2015 (PubMed "vitamin D"). De discrepanties en controverses in de literatuur over de effecten van vitamine D op de gezondheid zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan het feit dat wij alleen het topje van de ijsberg zien: wij hebben nog onvoldoende kennis van het uitgebreide netwerk van vitamine D-metabolieten en bijbehorende functies. Op basis hiervan is het voorstelbaar dat diëtair vitamine D of suppletie niet hetzelfde effect heeft als de UV-inductie van vitamine D (en metabolieten), natuurlijk vooral op de huid maar ook op afstand, bijvoorbeeld op interne kankers, met name darmkanker.^{13,14}

Voortschrijdend inzicht zou tot de conclusie kunnen leiden dat het vaststellen van een vitamine D-status alleen op grond van de calcidiolspiegel – zoals nu het geval is - bijzonder onvolledig is. Verder zouden aanzienlijk hogere calcidiolspiegels dan 30 nmol/l wenselijk kunnen zijn voor andere gezondheidsaspecten dan gezonde botten en spieren. Deze

niveaus zouden vooral in de winter alleen gehaald kunnen worden met een dagelijkse supplement van enkele duizenden IE vitamine D (toxiciteit > 50.000 IE/dag). Of hoge niveaus zouden na de zomer onderhouden kunnen worden met om de 14 dagen een blootstelling aan een lage dosis geoptimaliseerd UVB over het hele lichaam.¹⁵

LEERPUNTEN

- Vitamine D speelt bij veel meer fysiologische processen een rol dan alleen die voor gezonde botten
- Buiten het canonieke metabole pad van 7DHC naar calcitriol vormen zich andere werkzame vitamine-D-metabolieten
- In de huid reguleert vitamine D/calcitriol met name de celproliferatie, differentiatie, DNA-herstel en microbicide peptidproductie van keratinocyten, en mogelijk het hedgehogsignaalpad in de haarfollikels
- Effecten van orale inname van vitamine D kunnen vanwege metabole verschillen anders zijn dan die van door UVB gevormd vitamine D in de huid
- Een hoge zomerse calcidiolspiegel betekent niet noodzakelijk een hoge winterse spiegel, de eerste wordt voornamelijk bepaald door blootstelling aan de zomerzon terwijl de tweede daar slechts zwak mee samenhangt en mede bepaald wordt door het dieet

LITERATUUR

1. Rajakumar K. Vitamin D, Cod-Liver Oil, Sunlight, and Rickets: A Historical Perspective. *Pediatrics* 2003;112:132-5.
2. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
3. Wolf G. The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *J. Nutr* 2004;134:1299-302.
4. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919;1:407-2.
5. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293-312.
6. Windaus A, Bock F. Über das provitamin aus dem Sterin der Schweineschwarte. *Z. Physiol. Chem* 1937;245:168-70.
7. Gaag E van de, Brekhoff L. Effect of Food and Vitamin D Supplements on the Serum 25(OH)D₃ Concentration in Children during Winter Months. *Foods* 2014;3:632-41.
8. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:543-59.
9. Tang JY, Xiao TZ, Oda Y, Chang KS, Shpall E, Wu A, et al. Vitamin D₃ inhibits hedgehog signaling and proliferation in murine Basal cell carcinomas. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:744-51.
10. Bijlsma MF, Spek CA, Zivkovic D, Water S van de, Rezaee F, Peppelenbosch MP. Repression of smoothened by patched-dependent (pro-) vitamin D₃ secretion. *PLoS Biol* 2006;4:e232.
11. Slominski AT, Kim TK, Li W, Yi AK, Postlethwaite A, Tuckey RC. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A: 28-39.



12. Gezondheidsraad. *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. publicatienummer 2012/15, Den Haag, 2012.*
13. Rhee H van der, Coebergh JW, Vries E de. *Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. Eur J Cancer 2013;49:1422-36.*
14. Rebel H, Spek CD der, Salvatori D, Leeuwen JP van, Robanus-Maandag EC, Gruijl FR de. *UV exposure inhibits intestinal tumor growth and progression to malignancy in intestine-specific Apc mutant mice kept on low vitamin D diet. Int J Cancer 2015;136:271-7.*
15. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. *A small suberythemal ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2012;166:430-3.*

SAMENVATTING

De ontdekking van vitamine D hing nauw samen met de genezende werking ervan op rachitis, wat bepalend was voor onze kennis over vitamine D. Vitamine D blijkt echter bij meer fysiologische processen betrokken te zijn dan die voor gezonde botten. Het onderzoek hiernaar staat eigenlijk nog in de kinderschoenen. Tegen deze achtergrond is het begrijpelijk dat er veel onduidelijkheid bestaat over (mogelijke verschillen in) de gezondheidseffecten van vitamine D door orale inname of door zonblootstelling.

TREFWOORDEN:

vitamine D – (alternatieve) metabolieten – niet-calciotropische (effecten)

SUMMARY

The discovery of vitamin D was closely related to curing rickets. This determined our knowledge of vitamin D. It has become clear that vitamin D is involved in many more physiological processes than only related to healthy bones. The research into these novel processes is really still in its infancy. Hence, it is understandable that there is uncertainty about (possible differences in) health effects from vitamin D by oral intake or by sun exposure.

KEYWORDS

vitamin D – (alternative) metabolites – non-calciotropic (effects)