

# Vitamine D onderschatte factor bij bacteriële en virale infectieziekten

## Lichaam maakt zijn eigen antibioticum

Tegen het eind van de winter is de kans het grootst dat de vitamine D-spiegel bij veel mensen het laagst is. Daar zijn alle geleerden het over eens. Het winterzonnetje in landen met een gematigde klimaatzone zoals Nederland is te zwak om voldoende vitamine D te kunnen aanmaken. Reden om juist nu hier aandacht voor te hebben.

**R**esearch van de laatste jaren heeft laten zien dat vitamine D een belangrijke functie vervult in de afweer tegen infectieziekten, mogelijk ook tegen griep en verkoudheid. Evenwel, in het recente rapport 'Naar een toereikende inname van vitamine D' heeft de Gezondheidsraad zich beperkt in zijn advisering betreffende de werking van vitamine D tot de botstofwisseling.<sup>1</sup> Hiermee is dit hoogste adviescollege in Nederland met een grote boog om de afweerfunctie van vitamine D heengelopen. Want immuuncellen maken een lichaamseigen antibioticum alleen wanneer ze beschikken over voldoende vitamine D. Na gedane arbeid wordt deze vitamine D weer 'opgeruimd' zodat het elders in het lichaam, bijvoorbeeld in de botstofwisseling, niet meer kan worden gebruikt. Met andere woorden, dit is een functie van de vitamine die geheel op zichzelf staat. Maar daarom absoluut niet minder interessant of belangrijk dan de klassieke functie bij de regulatie van het calcium.

### Lichaamseigen antibioticum

Immuuncellen die een lichaamseigen antibioticum aanmaken, alleen als er voldoende vitamine D voorhanden is? Dat betekent dat vitamine D een functie heeft in het

immuunsysteem en daarmee een werking tegen infectieziekten. En dat lijkt te kloppen. Zo houdt vitamine D-gebrek bijvoorbeeld verband met zowel actieve als latente tuberculose. Dit blijkt uit een onderzoek onder Afrikaanse immigranten in Australië.<sup>2</sup> Degenen met een latente tuberculose-infectie bleken een lagere concentratie vitamine D in het bloed te hebben dan degenen die niet met de tuberkelbacil waren geïnfecteerd. Bij de personen die in het verleden of tijdens het onderzoek actieve tuberculose hadden, werden zelfs nog lagere concentraties vitamine D in het bloed gevonden, vergeleken met de personen met een latente tuberculose-infectie. Een hogere vitamine D-spiegel hield verband met een kleinere kans op infectie met iedere vorm van *Mycobacterium tuberculosis*.

### Sleutelrol voor vitamine D

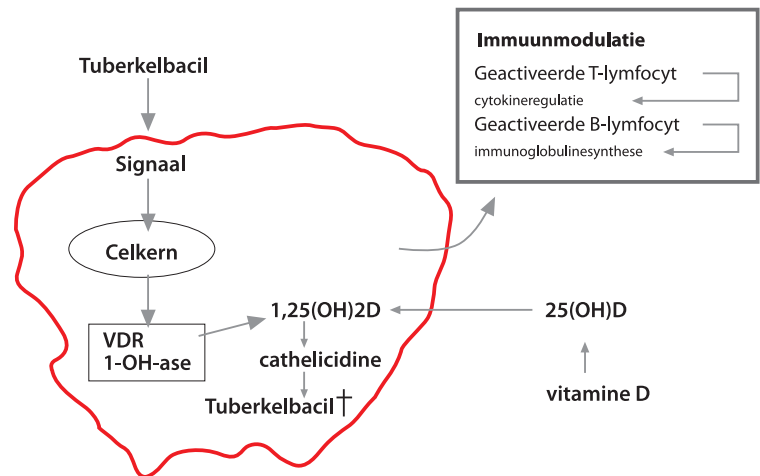
Uit een in vitro studie hadden onderzoekers al eerder geconcludeerd dat vitamine D een cruciale rol speelt bij de verdediging van het lichaam tegen de tuberkelbacil.<sup>3</sup> Zelfs menen zij een verklaring te hebben waarom zoveel mensen van Afrikaanse afkomst meer bevattelijk zijn voor TBC. TBC is volgens de WHO 's werelds eerste

doodsoorzaak onder AIDS-patiënten, die alleen al in 2003 in totaal 1,7 miljoen mensenlevens eiste. Dat donkere mensen meer vatbaar zijn dan blanken, wordt toegeschreven aan de geringere vitamine D-aanmaak via de huid bij de eersten, waardoor hun bloedspiegels van vitamine D lager zijn. Desgevraagd stelt dr. Berry Bloom, TBC-specialist van Harvard School of Public Health en mede-auteur van het artikel, dat het weliswaar ging om laboratoriumproeven, maar dat het tijd wordt dat klinische studies met vitamine D worden uitgevoerd om zo snel mogelijk meer zekerheid te krijgen over het effect van suppletie.<sup>4</sup> Want de onderzoekers hebben gevonden dat vitamine D een sleutelrol speelt bij de productie van het lichaamseigen antibioticum luisterend naar de naam cathelicidine dat bijvoorbeeld tuberkelbacillen doodt. Ook vonden zij dat celculturen van mensen van Afrikaanse afkomst veel minder cathelicidine produceerden dan de celculturen van blanke mensen. Werd vitamine D toegevoegd, dan steeg de cathelicidine-productie in de celculturen afkomstig van de zwarte mensen. Bloom sprak zijn verwondering uit over de gevolgen die de ontdekking mogelijk zou hebben, namelijk een bijzonder goedkope, technisch simpele en gemakkelijk toepasbare therapie van TBC: vitamine D-suppletie.

### Cathelicidine

Cathelicidine lijkt dus een sleutelrol te vervullen in de werking van vitamine D tegen infectieziekten zoals TBC (zie figuur 1). Cathelicidine is een familie van polypeptiden die wordt gevonden in immuuncellen zoals in macrofagen en monocytten die zijn geactiveerd door bacteriën, virussen of schimmels.<sup>5</sup> Ook wordt cathelicidine gevonden in andere cellen zoals in epitheelcellen. Cathelicidine kan slechts worden aangemaakt wanneer er voldoende vitamine D-aanbod is. Zo is hiervoor een serumspiegel van 25(OH)D van minimaal 50 nmol/l en bij voorkeur hoger dan 75 nmol/l nodig. Dan kan via de up-regulatie van de expressie van de vitamine D-receptor (VDR) en van het genoemde enzym 25(OH)D-1 $\alpha$ -hydroxylase, de synthese van het 1,25(OH)2D worden gestimuleerd. Deze hier gevormde actieve vorm van vitamine D zorgt op zijn beurt voor de aanmaak van het cathelicidine dat de tuberkelbacil vernietigt wanneer deze zich aandient. Deze up-regulatie speelt waarschijnlijk ook op lokaal niveau een rol bij de immunomodulatie via geactiveerde T- en B-lymfocyten (zie figuur 1). De lokaal aangemaakte 1,25(OH)2D komt niet terecht

in de algemene circulatie doordat het na zijn werk te hebben gedaan wordt omgezet in een niet-actieve vorm. Daarom heeft het géén effect op de klassieke werking van vitamine D, namelijk in de botstofwisseling.



Figuur 1. De aanmaak van cathelicidine in de macrofaag/monocyt die de tuberkelbacil vernietigt. Zodra de tuberkelbacil zich meldt, gaat er een signaal naar de celkern, waar de up-regulatie van de expressie van de vitamine D-receptor (VDR) en van het enzym 25(OH)D-1 $\alpha$ -hydroxylase plaatsvindt, mits er voldoende vitamine D aanwezig is [bij voorkeur hoger dan 75 nmol/l 25(OH)D]. Zo wordt de synthese van het 1,25(OH)2D gestimuleerd die de vorming van cathelicidine tot gevolg heeft. Dit proces zet waarschijnlijk ook aan tot immunomodulatie.<sup>5</sup>

### Gezondheidsraad

Om het genoemde proces in gang te zetten, moet de bloedspiegel van 25(OH)D bij voorkeur 75 nmol/l of hoger zijn. Anders vindt er onvoldoende cathelicidine-synthese plaats. De Gezondheidsraad heeft in haar recente rapport met vitamine D-aanbevelingen de ondergrens als voldoende voor de doorsnee bevolking op 30 nmol/l gelegd. Voor vrouwen vanaf 50 jaar en mannen vanaf 70 jaar vindt zij dat deze minimaal 50 nmol/l bloed moet bedragen.<sup>1</sup> De Gezondheidsraad bespreekt weliswaar andere aandoeningen dan die gerelateerd zijn aan de botstofwisseling, zoals TBC en kanker, maar beperkt zichzelf tot aanbevelingen die alleen met de botten te maken hebben. De rol van vitamine D in het immuunsysteem, bijvoorbeeld via de vorming van cathelicidine, blijft buiten beschouwing. Een citaat: ‘Er zijn aanwijzingen, maar er is geen hard bewijs, dat een serum calcidiolgehalte [25(OH)D; GS] van 82 tot 124 nmol per liter gerelateerd is aan een verlaagd risico op bepaalde inwendige vormen van kan-

ker. Of een verandering in de inname van vitamine D of zonlichtblootstelling ook daadwerkelijk een rol kan spelen bij het voorkómen of de behandeling van deze vormen van kanker is onvoldoende onderzocht.' Ook voor andere ziekten zegt de GR geen uitspraken te willen doen, omdat er onvoldoende onderzoeken van goede kwaliteit zijn naar de relatie tussen vitamine D en auto-immuunziekten, tuberculose, diabetes type-2 en hart- en vaatziekten.

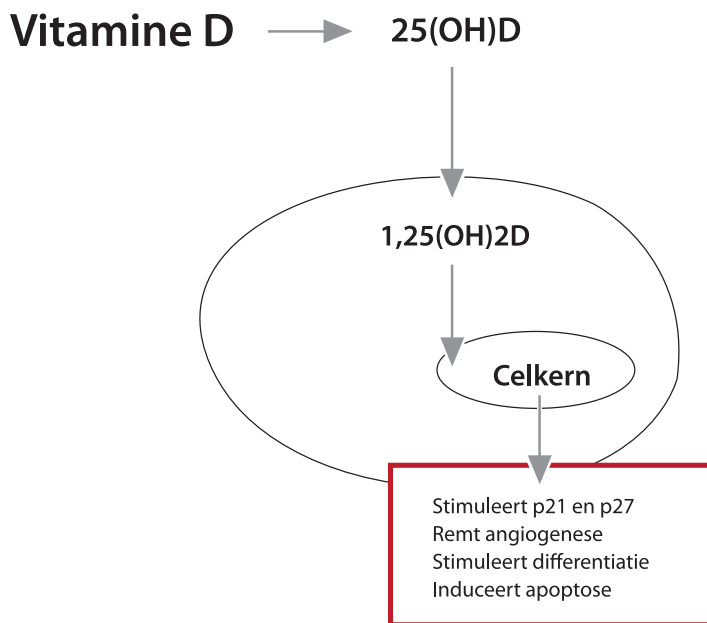
### Griep en verkoudheid

De woorden griep en verkoudheid komen ook niet voor in het Gezondheidsraadrapport.<sup>1</sup> Toch zijn er ontwikkelingen die het vermelden waard zijn. Zo is er de theorie van Hope-Simpson, zoals die uit de vergetelheid werd gehaald door dr. John Cannell, psychiater in Californië en vitamine D-expert.<sup>6</sup> In 1979 onderzocht de Britse epidemioloog

en arts Edward Hope-Simpson het verloop van influenza A. Hij merkte op dat in de meeste gezinnen met griep slechts één geval voorkwam. Ook zag hij dat iedereen zo ongeveer tegelijkertijd ziek werd en niet na elkaar. Ook vond hij dat griep epidemieën met hetzelfde virus op precies dezelfde tijd (midden in de winter) gedurende een periode van zes jaar (1969 tot 1974) in twee ver van elkaar afgelegen gebieden voorkwamen, namelijk in Praag en in het Engelse Cirencester. Uitwisseling van verkeer was in die tijd van de koude oorlog nauwelijks het geval. Het enige dat beide plekken gemeen hadden, was de breedtegraad. Hij concludeerde dat het virus latent bij mensen aanwezig moet zijn om op een gegeven moment door een verzwaking van het immuunsysteem tot expressie te komen. Ook Hope-Simpson geloofde toen al niet in de humane overdracht van griepvirussen. Ook vond hij andere argumenten om het onwaarschijnlijk te achten dat er sprake was van een humane besmetting. Hij vond een andere gemeenschappelijke noemer: griep is louter seizoensafhankelijk. Griep epidemieën vinden plaats in gematigde klimaatstreken, zowel op het noordelijke als het zuidelijke halfrond, in de zes zonarme maanden. In de tropen vinden de uitbraken meestal plaats in het regenseizoen. Hij beargumenteerde verder dat er een factor moet zijn die op de een of andere manier intervenueert tussen zonnestraling en de mens/virus-interactie. Niet Hope-Simpson, die in 2003 op 95-jarige leeftijd overleed, maar John Cannell concludeerde dat vitamine D mogelijk de ontbrekende schakel is tussen zonnestraling en de mens/virus-interactie.

### Onderzoek

De hypothese dat een griep epidemie meer afhankelijk is van het seizoen (met of zonder vitamine D-productie onder invloed van zonlicht) dan van besmettelijkheid, wordt ondersteund door Aloia en Li-Ng.<sup>7</sup> Zij onderwierpen een eerder uitgevoerde klinische studie nog eens aan een heranalyse om hierover meer duidelijkheid te krijgen. Zij vonden bij een groep van 104 zwarte Amerikaanse vrouwen dat gedurende een jaar interventie met 800 IE vitamine D per dag deze vrouwen in vergelijking met een controlegroep zonder vitamine D-suppletie significant driemaal minder griep en verkoudheid hadden. De genoemde dosis deed de seizoensinvloeden volledig verdwijnen. Bij een subgroep vrouwen die 2000 IE per dag kregen, verdwenen bovendien alle infecties van de bovenste luchtwegen. Het gevonden effect schrijven Cannell en Hollis in een commentaar op het onderzoek



### Hoe vitamine D mogelijk tegen kanker beschermt

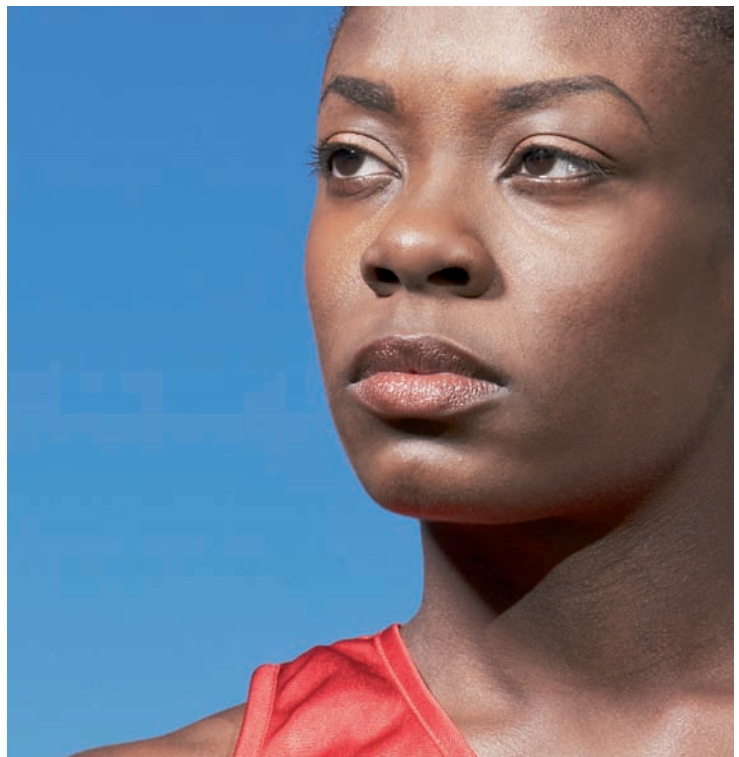
Cellen in bijvoorbeeld borst-, prostaat- en dikkedarmweefsel zijn in staat om bij voldoende hoge concentratie 25(OH)D lokaal 1,25(OH)2D aan te maken. Dit reguleert de expressie van een aantal genen die de vermenigvuldiging van cellen controleert (zoals p21 en p27). Ook worden genen gereguleerd die betrokken zijn bij de angiogenese, de differentiatie en apoptose van de cellen. Zo helpt vitamine D mogelijk het risico van de respectievelijke vormen van kanker te verkleinen.

toe aan het mechanisme via cathelicidine.<sup>8</sup> Zij stellen op theoretische gronden dat in geval van een komende epidemie een dosis van 2000 IE/kg/dag vitamine D gedurende drie dagen nodig is om voldoende cathelicidine aan te kunnen maken. Dat betekent voor een volwassene van 70 kg de respectabele dosis van 140.000 IE ofwel 3500 mcg.

### **Centers for Disease Control and Prevention**

Ook dr. Carolyn Buxton Bridges van de Amerikaanse CDC (Centers for Disease Control and Prevention) stelde al eerder dat geen enkel onderzoek in de richting wijst dat griep van mens op mens wordt overgedragen. Het CDC is in de Verenigde Staten een overheidsinstantie dat een naam heeft verworven op het gebied van epidemieën en infectieziekten. Het voert de zogeheten NHANES-onderzoeken uit, vergelijkbaar met de Voedselconsumptiepeilingen in Nederland. Er hebben tot nu toe drie 'National Health and Nutrition Examination Surveys' plaatsgevonden. Voor de derde (NHANES-III) werden tussen 1988 en 1994 de gegevens verzameld van bijna 34.000 Amerikanen middels vragenlijsten en lichamelijke onderzoeken. Hiervan werden gegevens geselecteerd voor een onderzoek specifiek naar de relatie tussen de vitamine D-status enerzijds en veelvoorkomende luchtweginfecties anderzijds, waaronder verkoudheid en griep. Hierbij werden de gegevens van bijna 19.000 personen (12 jaar en ouder) bekeken.<sup>9</sup> Uit de resultaten bleek een significant verband tussen de vitamine D-status en de vatbaarheid voor griep en verkoudheid. Zo gaven de deelnemers met een lage vitamine D-status [25(OH)D-spiegel lager dan 25 nmol/l] in 24% van de gevallen een recente bovenste luchtweginfectie aan tegen 17% van degenen met een hogere vitamine D-status [25(OH)D-spiegels 75 nmol/l of hoger]. Dit duidt op een significant 40% hogere vatbaarheid voor degenen met de laagste vitamine D-bloedwaarden. Het gevonden verband bleek in alle seizoenen significant, ook na aanpassing van de gegevens voor mogelijk storende factoren.

Een lage vitamine D-status bij personen met een chronische luchtwegaandoening zoals astma, COPD en longemfyseem, bleek een mogelijk nog grotere impact op het risico van bovenste luchtweginfecties te hebben. Zo lieten astmapatiënten met lage vitamine D-bloedwaarden een vijf maal hoger infectierisico zien dan de ast-



**Celculturen van mensen van Afrikaanse afkomst produceerden veel minder cathelicidine dan celculturen van blanke mensen. Werd vitamine D toegevoegd, dan steeg de cathelicidine-productie in de celculturen afkomstig van de zwarte mensen.**

mapatiënten met een hogere vitamine D-status. Onder degenen met COPD hield een lage vitamine D-status verband met een tweemaal verhoogd infectierisico. De bevindingen geven volgens de onderzoekers aan dat de vatbaarheid voor verkoudheid en griep mogelijk kan worden verlaagd door de inname van vitamine D te verhogen. Dit kan vooral van belang zijn voor personen bij wie een luchtweginfectie tot serieuze problemen kan leiden zoals bij patiënten met astma en COPD.

### **Vitamine D verlaagt risico van kind met astma**

Al eerder, in 2006, had één van de onderzoekers een presentatie gehouden op het jaarcongres van de American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Hij meldde toen dat zwangere vrouwen die een hogere inname hadden van vitamine D een lagere kans hadden op het krijgen van een kind met astma in de vroege jeugd. De resultaten waren afkomstig van een statistische analyse van gegevens van het Project Viva, waaraan 2000



### Cathelicidine bij huidinfecties in geval van atopisch eczeem

Cathelicidine wordt ook aangemaakt in epitheelcellen. Mogelijk dat dit ten grondslag ligt aan het preventieve effect van vitamine D-suppletie bij bepaalde huidinfecties bij patiënten met atopisch eczeem. Atopisch eczeem is een chronische, erfelijke huidziekte die ook gepaard kan gaan met een verhoogd risico van huidinfecties door de bacterie *Staphylococcus aureus* en herpes- en pokkenvirussen.

Al eerder werd aangetoond dat bepaalde defecten in het immuunsysteem een negatieve invloed hebben op het vermogen van de huid het eiwit cathelicidine te produceren.

Cathelicidine heeft een beschermend effect ten aanzien van microbiële infecties. Bij veel huidandoeningen, waaronder eczeem, houdt een tekort aan deze stof verband met een verhoogde infectiegraad.

Deze studie betrof 14 patiënten met matige tot ernstige atopisch eczeem. Een controlegroep werd gevormd door 14 patiënten zonder deze aandoening. Alle deelnemers werden gedurende 3 weken oraal gesuppleerd met 4000 IE vitamine D3 per dag.

Gevonden werd dat suppletie met vitamine D tot herstel van de productie van cathelicidine in de huid leidde. Ook in een normale huid bleek vitamine D-suppletie de productie van dit eiwit enigszins te verhogen.

deze cellen waren blootgesteld aan de actieve vorm van vitamine D [1,25(OH)2D], een significante verlaging werd gezien van de aantallen *E. coli* met ongeveer de helft.<sup>11</sup> Gevonden werd dat de verlaging van de aantallen *E. coli* volgde op de door vitamine D-geïnduceerde productie van cathelicidine. Volgens de onderzoekers is hiermee voor het eerst aangetoond dat inductie van cathelicidine door trofoblasten een belangrijk onderdeel is van de aangeboren immuniteit van de placenta en hiermee van het kind. En dat de expressie van cathelicidine door trofoblasten sterk verhoogd wordt door vitamine D.

1. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/15
2. Gibney KB, MacGregor L, [..], Biggs BA. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2008; 46(3):443-6
3. Liu PT, Stenger S, [..], Modlin RL. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science*. 2006; 311(5768):1770-3
4. Powell A. Vitamin D critical to human TB response. *Harvard Gazette*, 9 maart 2009
5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81
6. Cannell JJ, Vieth R, [..], Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134:1129-1140
7. Aloia J, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135:1095-1096
8. Cannell JJ, Hollis BW. Use of Vitamin D in Clinical Practice. *Altern Med Rev* 2008; 13(1):6-20
9. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169(4):384-90
10. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3):853-9
11. Liu N, Kaplan AT, [..], Hewison M. Vitamin D Induces Innate Antibacterial Responses in Human Trophoblasts via an Intracrine Pathway. *Biol Reprod* 2009; 80(3):398-40
12. Hata TR, Kotol P, [..], Gallo RL. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4): 829-31

zwangere vrouwen meededen.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in een onderzoek bij 1212 kinderen wanneer de moeder tijdens de zwangerschap een verhoogde inname van vitamine D met de voeding had gehad.<sup>10</sup> Op 5-jarige leeftijd bleken de kinderen van de 25% moeders met de hoogste inname vergeleken met de kinderen van de 25% moeders met de laagste inname een tweemaal zo kleine kans te hebben om in de eerste vijf levensjaren ooit astmatische ademhalingsklachten te ontwikkelen. De kans op chronische astmatische klachten was zelfs met 67% verlaagd.

Mogelijk dat de vorming van cathelicidine hierin een rol speelt. In ieder geval bleek uit een in vitro onderzoek met trofoblasten, cellen die zich ontwikkelen tot placentaweefsel en die waren geïnfecteerd met *E. coli*, dat nadat