

Vitamine D: van bot- tot kankertherapie

H.R. FRANKE

Gynaecoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede

INLEIDING

Vitamine D, dat circa 100 jaar geleden werd ontdekt, bestaat uit een tweetal varianten die beide een stereoïde skelet bevatten. Het natuurlijke vitamine D₃ (colecalfiferol) wordt in de huid gesynthetiseerd onder invloed van zonlicht en bevindt zich in bepaalde voedingsmiddelen zoals vette vis, margarine en bak- en braadproducten. Het vitamine D₂ (ergosterol) is van plantaardige oorsprong. De lever zet colecalfiferol om tot 25-hydroxyvitamine D₃ (25(OH)D₃). Serumbepalingen richten zich op dit metaboliet.¹ Vervolgens vindt verdere omzetting in de nieren tot het actieve 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃) plaats. Het parathormoon, calcium en fosfaat reguleren dit proces. Vitamine D kan geen echt vitamine genoemd worden, want het is geen essentieel voedselbestanddeel. Het is een stof die zowel endocriene, paracriene als autocriene effecten uitoefent, hetgeen verklaart waarom vitamine D in zoveel orgaansystemen wordt aangetroffen en daarom ook bij zoveel ziekteprocessen betrokken is. Vitamine D-receptoren worden in bijna alle organen van het lichaam gevonden evenals in kwaadaardige tumoren die uitgaan van onder andere de ovaria, colon, prostaat en borst.² Het doel van dit artikel is de invloed van vitamine D₃ op de botten, hart en bloedvaten, zwangerschap en kanker te beschrijven. Tevens zal een advies worden geformuleerd over de gewenste dagelijkse behoefte aan vitamine D₃.

BOTTEN

Vitamine D₃ zorgt ervoor dat een adequate opname van calcium en fosfaat uit de darmen plaatsvindt waardoor bescherming optreedt

tegen osteoporose en fracturen. In 2004 is in het Medisch Spectrum Twente gestart met de fractuur- en osteoporosepolikliniek.³ Tot eind 2008 werden 750 vrouwen met een fractuur na een licht energetisch trauma gezien. Vanaf 2005 werd bij iedere patiënte de serumconcentratie van 25(OH)D₃ bepaald. In ons laboratorium is een waarde > 50 nmol/l normaal, echter de National Institutes of Health in de Verenigde Staten beschouwen een waarde van > 75 nmol/l als optimaal en een waarde van > 500 nmol/l als toxisch.⁴ Bij 629 patiënten werd de serumconcentratie van 25(OH)D₃ bepaald en bij 316 (50%) werd een waarde < 50 nmol/l vastgesteld. Optimale calciumopname uit de darmen vindt alleen dan plaats indien de serumconcentratie van 25(OH)D₃ hoger is dan 80 nmol/l.

HART EN BLOEDVATEN

In verscheidene studies bij zowel vrouwen als mannen is aangetoond dat een vitamine D₃-tekort leidt tot een verhoogd risico op hart en vaatziekten.⁵⁻⁷ In een Duitse studie werd een statistisch significante toename gezien aan mortaliteit bij patiënten met een concentratie < 25 nmol/l van het 25(OH)D₃. De kans om te overlijden aan plotseling hartfalen was 5x hoger in vergelijking met patiënten met een concentratie 25(OH)D₃ van > 75 nmol/l.⁸ Ecologische studies toonden een hogere cardiovasculaire mortaliteit aan gedurende de winter en in gebieden met minder ultraviolette straling.⁹ Patiënten met een myocard infarct bleken een lagere concentratie 25(OH)D₃ te hebben.¹⁰

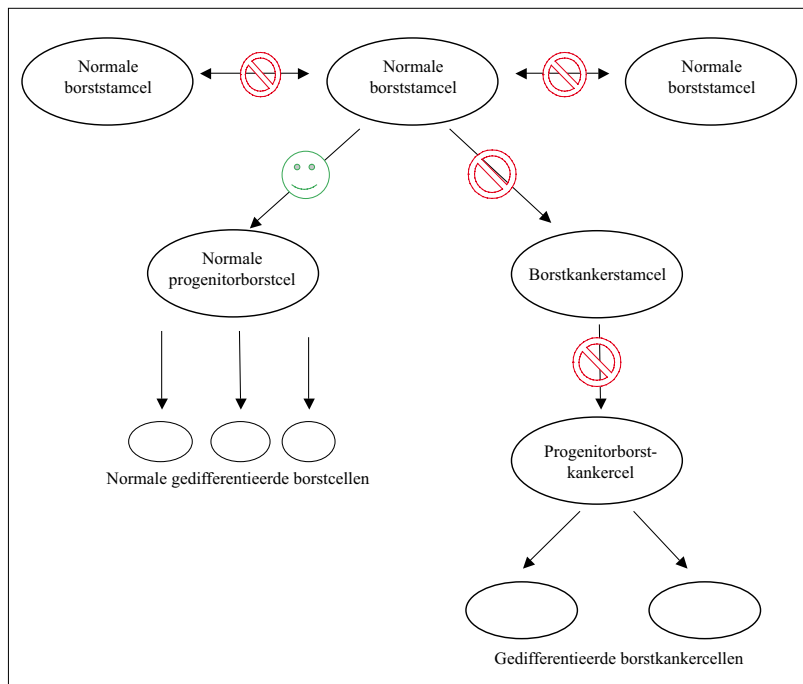
ZWANGERSCHAP

Bij 55% van de niet-westerse allochtone zwangeren werd een

ernstig vitamine D₃-tekort (serumconcentratie 25(OH)D₃ < 25 nmol/l) vastgesteld, terwijl dit bij 5% van de autochtone zwangeren het geval was.¹¹ Een vitamine D₃-deficiëntie van de foetus heeft belangrijke consequenties voor de intra-uteriene periode evenals na de partus. Epidemiologische studies wijzen op een mogelijke relatie op een verhoogd risico op auto-immuunziekten (onder andere multipale sclerose), insulineafhankelijke diabetes mellitus, reumatoïde artritis, schizofrenie en kanker bij een vitamine D-tekort tijdens de intra-uteriene evenals de postpartumperiode.¹²

KANKER

Reeds in 1980 beschreven Garland et al. dat er een relatie bestond tussen vitamine D₃-spiegels, blootstelling aan zonlicht en coloncarcinoom.¹³ Gorham et al. toonden de inverse relatie tussen de serum-25(OH)D₃-spiegel en het risico op coloncarcinoom aan. Zij vonden een 50% reductie van het risico op het ontstaan van coloncarcinoom bij een serum-25(OH)D₃-concentratie > 80 nmol/l.¹⁴ Later verschenen artikelen met de beschrijving van eenzelfde beschermende werking van vitamine D₃ op borst, rectum, ovarium, prostaat, maag, blaas, oesofagus, nier, pancreas en endometrium.¹⁵ De ontstaanswijze van borstkanker en de invloed van vitamine D₃ daarop zal worden beschreven, echter vitamine D speelt ook een rol bij andere solide tumoren. De borstkankerstemcel vormt de basis van de tumor en maakt ongeveer 0,1% van alle tumorcellen uit. Zij bezitten de eigenschap tot zelfvernieuwing (*self-renewal*), waarbij door asymmetrische celdeling wederom een borstkankerstem-



Figuur. De invloed van vitamine D op normale borststamcellen en borstkankerstemcellen.²⁴

cel en een meer gedifferentieerde progenitorcel worden gevormd.¹⁶ Wanneer er ongeveer 200 genmutaties in de normale borststamcel zijn opgetreden, dan is er sprake van een borstkankerstemcel.¹⁷ Borstkankerstemcellen delen langzaam en bezitten de ATP-bindingscassette- of ABC-transporters, eiwitten die in staat zijn chemotherapeutica uit de cel te pompen, terwijl zij tevens resistent zijn voor radiatie. De gebruikelijke chemotherapie is in staat gedifferentieerde borstkankercellen in apoptose (geprogrammeerde celdood) te brengen. Zij zijn echter niet in staat borstkankerstemcellen te doden.

DAGELIJKSE VITAMINE D-BEHOEFTE

In ons land zijn de UV-stralen van de zon alleen in de maanden mei tot september en tussen 11.00 en 15.00 uur in staat vitamine D₃ in de huid te laten produceren. Dit wordt veroorzaakt doordat de noodzakelijke UV-B-straling in het spectrum van 280 tot 340 angstrom in de wintermaanden in de atmosfeer wordt weggefilterd bij een laagstaande zon. Indien gedurende ten minste 15 minuten en driemaal per week het gezicht, de armen en handen aan de zon worden blootgesteld, dan is enige mate van vitamine D₃-productie in de huid

mogelijk. De Gezondheidsraad stelt dat de streefwaarde van het 25(OH)D₃ in het serum bij vrouwen vanaf 50 jaar en mannen vanaf 70 jaar minimaal 50 nmol/l dient te bedragen en adviseren per dag 400 IE vitamine D₃ extra in te nemen.¹⁸ Garland et al. adviseren echter een inname van 2000 IE vitamine D₃ per dag en een matige blootstelling aan zonlicht teneinde een stijging van de serum-25(OH)D₃ te bewerkstelligen tot 130 nmol/l, een spiegel die geassocieerd is met een reductie van 50% van de incidentie van borstkanker.¹⁹ Een inname van 1000 IE vitamine D₃ leidt tot een stijging van de serumconcentratie 25(OH)D₃ van 25 nmol/l.²⁰ Hathcock et al. adviseren een wekelijkse inname van 50.000 IE vitamine D₃ bij een serumconcentratie 25(OH)D₃ < 25 nmol/l gedurende acht weken en daarna eenmaal per twee weken. De frequentie moet niet lager worden omdat de halfwaardetijd 7-10 dagen bedraagt. Toxische 25(OH)D₃-spiegels treden pas op bij een inname van 10.000 IE vitamine D₃ per dag.²¹

CONCLUSIE

Het advies van de Gezondheidsraad is gebaseerd op het onderzoek naar de effecten van vitamine D₃ en calcium op de kwaliteit van de botten, het risico een bot te breken

en het risico te vallen bij ouderen. De Gezondheidsraad vindt het bewijs voor effecten op hart en vaatziekten, auto-immuunziekten, infectieziekten en diabetes type 2 niet sterk genoeg en spreekt zich al helemaal niet uit over de invloed van vitamine D₃ op kanker. Tevens wordt aangegeven dat niet te veel vitamine D₃ moet worden ingenomen vanwege het gevaar van overdosering. Het antitumoreffect van het actieve 1,25(OH)₂D₃ blijkt uit in-vitro- en in-vivo-onderzoek en berust op een antiproliferatief effect, de activatie van apoptose-pathways, remming van de celcyclus waardoor de tumorcellen in de G0-fase (rustfase) terechtkomen, stimulatie van differentiatie naar de normale progenitorcellen, inhibitie van tumorangiogenese en inhibitie van telomerase.^{22,23} Tevens is aangetoond dat de toediening van 1,25(OH)₂D₃ tezamen met verscheidene chemotherapeutica zoals platinumanalogen en taxanen een potentiërend effect heeft op de inductie van apoptose van tumorcellen. Echter de belangrijkste werking van 1,25(OH)₂D₃ is het in apoptose brengen van de kankerstemcel door afname van de *self-renewal* en inductie van differentiatie (figuur).²⁴ Uit het bovenstaande kan geconcludeerd worden dat het 1,25(OH)₂D₃ zowel primaire als secundaire kankerpreventie bewerkstelligt. Er treedt immers vermindering van zelfvernieuwing van de borststamcel op en het leidt tot vernietiging van kankercellen. Men dient zich daarbij uiteraard wel te realiseren dat een adequate inname van vitamine D₃ moet plaatsvinden.

Literatuur

1. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Eng J Med* 2007;357:266-81.
2. Conde I, Paniagua R, Fraile B, Ruiz A, Arenas MI. Expression of vitamin D3 receptor and retinoid receptors in human breast cancer: Identification of potential heterodimeric receptors. *Int J Oncol* 2004;24:1183-91.
3. Franke HR. Fractuur en osteoporose polikliniek in Enschede: een update. *Ned Tijdschr Obstet Gyn* 2007;120:16-7.
4. Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin D. National Institutes of Health. <http://ods.od.nih.gov/>

- factsheets/vitamins.asp. Website bezocht op 8-2-2009.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2007;117:503-11.
 - Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. A prospective study of 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infection in men. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
 - Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1949-56.
 - Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Metab* 2008;93:3927-35.
 - Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005;94:483-92.
 - Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990;19:559-63.
 - Wielders JPM, Dormaël PD van, Eskes PF, Duk MJ. Ernstige vitamine D-deficiëntie bij ruim de helft van de niet-westerse allochtone zwangeren en hun pasgeborenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:495-9.
 - McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001;56:367-71.
 - Garland C, Garland F. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer. *Int J Epidemiol* 1980;9:227-31.
 - Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-94.
 - Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
 - Vermeulen L, Verhoeff JJC, Richel DJ, Medema JP. Kankerstemcellen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:286-90.
 - Wren BG. The origin of breast cancer. *Menopause* 2007;14:1060-8.
 - Naar een toereikende inname van vitamine D. www.gr.nl/adviezen.php, 30 september 2008.
 - Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-11.
 - Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
 - Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
 - Pérez-López FR. Sunlight, the vitamin D endocrine system, and their relationships with gynaecologic cancer. *Maturitas* 2008;59:101-13.
 - Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews* 2007;7:684-700.
 - Kakarala M, Wicha MS. Cancer stem cells: Implications for cancer treatment and prevention. *Cancer Journal* 2007;13:271-5.

SAMENVATTING

Vitamine D₃ is niet alleen van belang voor de botten, maar is ook in staat de kankerstemcel in apoptose te brengen. Voeding en de expositie aan zonlicht zijn niet voldoende om een adequate serumspiegel 25(OH)D₃ van 130 nmol/l te bewerkstelligen. De hoeveelheid extra vitamine D₃-inname dient 50.000 IE, eenmaal per twee weken per os te bedragen om deze spiegel te handhaven (R/ Colecalciferol drank FNA 50.000 IE/ml).

SUMMARY

Vitamin D₃ is not only of interest for bone mineralization, it can also induce apoptosis of the cancer stem cell. Dietary intake and sunlight are not enough to increase the serum 25(OH)D₃ concentration to an adequate level of 130 nmol/l. To sustain this level 50.000 IU vitamin D₃ has to be given orally once every two weeks.

TREFWOORDEN

Vitamine D₃-gebrek, zwangerschap, hart- en vaatziekten, kanker, dagelijkse vitamine D-behoefte.

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

De auteur verkreeg research grants en vervulde adviseurschappen bij diverse farmaceutische bedrijven waaronder Solvay, Wyeth, Roche, Procter and Gamble, MSD, Servier en Nycomed.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. H.R. Franke, gynaecoloog
Medisch Spectrum Twente
Postbus 50000
7500 KA Enschede
E-mail: H.Franke@mst.nl