

Vitamine D en allergie

Vitamine D and allergy

Auteurs: G. den Hartog en H.F.J. Savelkoul

Trefwoorden: allergie, dieetinname, IgE, regulatoire T-cellen, suppletie, T-celsubpopulaties, VDR, vitamine D

Key words: allergy, dietary intake, IgE, regulatory T-cells, supplementation, T-cell subsets, VDR, vitamin D

Samenvatting

Meerdere studies tonen aan dat vitamine D preventief kan werken bij allergie. Dit bewijs is, ofschoon niet altijd eenduidig, op zowel epidemiologisch als mechanistisch niveau overtuigend geleverd. Een van de bekendste en wellicht meest potente effecten van vitamine D op het immuunsysteem is de inductie en activatie van regulatoire T-cellen. Regulatoire T-cellen zijn nodig voor de suppressie van het immuunsysteem en de inductie van tolerantie tegen antigenen die aanwezig zijn in voeding en ingeademde lucht. Bij allergie is er sprake van een verminderde regulatoire T-celrespons. Recent is gepubliceerd dat vitamine D ook rechtstreeks de IgE-productie door B-cellen kan remmen en ook op deze manier de ontwikkeling van allergische klachten. Op grond hiervan kunnen we concluderen dat vitamine D waarschijnlijk grote potentie heeft voor allergiepreventie.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:48-56)

Summary

Many studies have convincingly shown that supplementation with vitamin D can prevent the development of allergic diseases. Besides different other activities of vitamin D, it has many activities directly on the immune system which were only recently appreciated. Vitamin D is able to induce the differentiation of regulatory T-cells by acting on antigen-presenting cells. In addition, vitamin D can directly suppress isotype switching to IgE in B-cells. Collectively, these data show that vitamin D treatment has multiple mechanisms of action for preventive or effective treatment of allergic diseases based on its immunomodulatory activities.

Inleiding

Kennis van de invloed van vitaminen op essentiële immuunfuncties kan een profylactische strategie zijn ter voorkoming en/of vermindering van allergische

klachten. Vitaminen kunnen via dagelijkse dieet ingenomen worden met relatief weinig kans op bijwerkingen en zonder dat er dure trials nodig zijn omdat

Auteurs: dhr. prof. dr. H.F.J. Savelkoul, hoogleraar en dhr. ir. G. den Hartog, promovendus, afdeling Celbiologie en Immunologie, Wageningen Universiteit.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. H.F.J. Savelkoul, hoogleraar, afdeling Celbiologie en Immunologie, Wageningen Universiteit, Postbus 338, 6700 AH Wageningen, e-mail: huub.savelkoul@wur.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Tabel 1. Vitamine-D-metabolieten.

Chemische naam	Nederlandse naam	Eigenschap
Cholecalciferol	vitamine D ₃	dierlijke oorsprong
Ergocalciferol	vitamine D ₂	plantaardige oorsprong
Calcidiol	25(OH) vitamine D ₃	beste indicator vitamine-D-status
		halfwaardetijd in bloed: 2 weken
Calcitriol	1,25(OH) vitamine D ₃	actieve vorm/hormoon
		halfwaardetijd in bloed: 15 uur

Conversiefactoren: 1 µg vitamine D = 40 IU en 1 IU = 0,025 µg vitamine D; 1 ng/ml = 2,5 nmol/l.

het een natuurlijk ingrediënt is. Inname van voldoende, maar ook niet te veel vitaminen is niet vrijblijvend maar essentieel voor een goede gezondheid.

Vitamine D is eigenlijk een oud en evolutionair geconserveerd hormoon omdat het lichaam zelf meer dan 90% daarvan produceert. Het is nodig voor de aanmaak van vele eiwitten waaronder enzymen en is daarmee belangrijk voor de immunologische afweer. Vitamine D heeft effecten op celdeling en uitrijping van immuuncellen. Tekorten zijn geassocieerd met een verhoogd risico op auto-immuniteit en allergie.

Er zijn epidemiologische gegevens over het verband tussen bijvoorbeeld vitamine-D-inname door de moeder en risico op allergie bij nakomelingen. Ook de kennis van de mogelijke onderliggende werking van vitaminen neemt toe. De toename in allergische aandoeningen heeft geleid tot een prevalentie van wel 40% bij kinderen in ontwikkelde landen met een enorme impact op individuen, de maatschappij en het zorgstelsel. Een 'westerse' leefstijl met bijbehorend voedingspatroon, verminderde blootstelling aan microbiële infecties en luchtverontreiniging wordt voor deze stijging verantwoordelijk gehouden. Vooral de aan deze leefstijl verbonden binnenuitactiviteiten hebben geleid tot een verminderde blootstelling aan zonlicht en een grotere variatie in vitamine-D-status. In dit artikel bespreken we deze gegevens in samenhang met bekende werkingsmechanismen van vitamine D op het immuunsysteem die inzicht kunnen geven in de profylactische potentie van vitamine D in relatie tot allergie.

Vitaminen

Vitaminen onderscheiden zich als voedingsstoffen van eiwitten, suikers en vetten. Ten eerste is de dagelijkse behoefte klein, tot maximaal enige microgrammen per dag. Vitaminen leveren ook geen energie, maar een tekort aan één enkel vitamine kan aanzienlijke gezondheidsproblemen opleveren. Het behoefteprofiel laat een lang plateau zien, dat wil zeggen dat bij deficiëntie er duidelijke effecten waarneembaar zijn, maar wanneer deze deficiënties zijn opgeheven leidt meer inname niet tot waarneembare gezondheidseffecten en pas bij hoge tot zeer hoge inname treden toxische verschijnselen op.

Vitaminen kunnen onderscheiden worden in wateroplosbare (B en C) en vetoplosbare vitaminen (A, D, E en K). Vetoplosbare vitaminen hebben lipiden nodig als carriers voor opname en kunnen zelf in vetweefsel als reserve opgeslagen worden. Wateroplosbare vitaminen worden niet opgeslagen in het lichaam. Deze verschillen hebben consequenties voor supplementiestrategieën. Wateroplosbare vitaminen worden niet snel te veel ingenomen omdat een overvloed in de voeding relatief eenvoudig gereguleerd kan worden door uitscheiding via de nieren. Van wateroplosbare vitaminen worden in veel beperktere mate reserves aangelegd waardoor een meer continue inname vereist is.

Te veel inname van vooral vetoplosbare vitaminen kan toxiciteitsverschijnselen geven als de inname de opslagcapaciteit overschrijdt. Vitaminen A en D zijn bijzonder aangezien hun actieve metabolieten hormoonachtige eigenschappen hebben en ver weg van hun productieplaats hun effect kunnen hebben door binding aan nucleaire hormoonreceptoren.¹

Vitamine D

Vitamine D verwijst naar twee verschillende moleculen: ergocalciferol (D_2) en cholecalciferol (D_3). Cholecalciferol is de meest effectieve vorm van vitamine D en wordt in de huid gemaakt uit 7-dihydrocholesterol door blootstelling aan ultraviolet B uit zonlicht via temperatuurafhankelijke isomerisatie. Zowel ergocalciferol uit de voeding – afkomstig van ergosterol dat aanwezig is in planten en schimmels – als cholecalciferol zijn biologisch inactief en worden in de lever omgezet tot gedeeltelijke biologisch actieve moleculen. Verdere omzetting in de nieren leidt tot de productie van de actievorm $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D (calcitriol). Deze vorm is de belangrijkste circulerende vorm van vitamine D en is de beste indicator voor de relatie met de klinische status van het individu. Voor de bioactiviteit van vitamine D zijn conversiefactoren geformuleerd: $1 \mu\text{g}$ vitamine D = 40 IU, $1 \text{ IU} = 0,025 \mu\text{g}$, en $1 \text{ ng/ml} = 2,5 \text{ nmol/l}$ vitamine D (zie Tabel 1). Per voorgestelde dagdosis aan vitamine D (Gezondheidsraad) van $10 \mu\text{g}$ stijgt de vitamine-D-plasmaspiegel met 7 tot 10 nmol/l en dat zal niet genoeg zijn om de bij veel mensen bestaande insufficiëntie op te heffen.²

Vitamine D en zijn metabolieten zijn betrokken in botmineralisatie. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D reguleert de calcium- en fosforplasmaconcentratie door zowel de absorptie als de excretie te beïnvloeden. Vitamine D kan ook gemetaboliseerd worden in immuuncellen waardoor lokaal in lymfoïde weefsels hoge concentraties kunnen ontstaan met specifieke gevolgen in het immuunsysteem zonder bijwerkingen van hypercalciëmie en toegenomen botresorptie.

Deficiënties in vitamine D worden geassocieerd met verminderde functie van het immuunsysteem die door vitamine-D-suppletie kan worden opgeheven.³⁻⁵ Vitamine D wordt in verband gebracht met een groep van ziekten waarbij immuunmedieerde ontstekingen samengaan met auto-immuniteit, zoals type-1-diabetes mellitus, multipole sclerose en reumatoïde artritis.⁶ Vitamine D zou ook de celproliferatie van tumorcellen kunnen remmen. Plasmavitamine-D-spiegels zijn normaliter boven $27,5 \text{ nmol/l}$ en zijn het hoogst in de zomer en het laagst in de winter. Overmatige blootstelling aan zonlicht leidt niet tot vitamine-D-toxiciteit omdat de overmaat aan D_3 wordt afgebroken tot inerte metabolieten.¹

Vitamine D oefent zijn werking uit na binding aan een specifieke vitamine-D-receptor (VDR) waarna het complex een transcriptiefactor vormt die in staat is om na binding aan specifieke DNA-sequenties – de vitamine-D-responsieve elementen (VDRE) – de expressie van een selectieve set van genen te controleren. Veel van deze genen blijken genen die in de immuunrespons (inclusief allergische sensibilisatie) zijn betrokken, bijvoorbeeld doordat de genen die coderen voor cytokines worden geremd. De VDR bevat een DNA-bindend domein en een ligandbindend domein. Na binding van vitamine D als ligand aan de VDR vormt deze receptor een heterodimeer met nucleaire receptoren van de retinol-X-receptorfamilie (RXR). De expressie van VDR is in het algemeen verhoogd bij de ziekte van Crohn maar niet bij astma ofschoon vitamine D de ontwikkeling van glad spierweefsel in de luchtwegen remt.⁷ De VDR komt in vrijwel alle verschillende typen immuuncellen voor ($CD4^+$ - en $CD8^+$ -T-cellen, B-cellen, neutrofielen en antigeen presenterende cellen zoals macrofagen en dendritische cellen) en bovendien wordt de VDR-expressie gereguleerd door immuunsignalen, zoals de activatie van T-cellen. Sindsdien heeft onderzoek aangetoond dat veel van de immunomodulatoire effecten van vitamine D verlopen via het beïnvloeden van verschillende groepen van immuuncellen.⁸ Polymorfismen (verschillende versies van hetzelfde gen) die optreden in VDR-genen veroorzaken daarmee belangrijke verschillen in immuunregulatie doordat daarmee de uitrijping en celdeling in het immuunsysteem worden beïnvloed. Dergelijke single nucleotide polymorfisme (SNP) varianten (meer dan 120) komen ook voor in het gen dat codeert voor het vitamine-D-bindend eiwit (VDBP) en sommige varianten zijn gekoppeld aan raciale en geografische verschillen. Naast het transport van vitamine D in de circulatie heeft dit bindend eiwit ontstekingsremmende en immunomodulerende functies.

Dieetinname vitamine D

Vitamine-D-deficiëntie van $<25 \text{ nmol/l}$ ofwel 10 ng/ml is gevonden bij 24% van de mannen en 28% van de vrouwen in de leeftijdsgroep van 19-24 jaar. Meer dan 50% van de volwassenen is vitamine-D-insufficiënt en 16% heeft ernstige deficiëntie gedurende de wintermaanden. Momenteel is er geen dieetadvies voor inname van vitamine D in de leeftijdscategorie van 4 tot 64 jaar behalve wanneer er een sterk ver-

minderde blootstelling aan zonlicht is. Desondanks geeft recent onderzoek aan dat een plasmaspiegel van 75 nmol/l ofwel 30 ng/ml voor een optimale gezondheid nodig is.

Geschikte bronnen van vitamine-D-inname zijn olie van kabeljauwlever (bevat 25% van de aanbevolen dagelijkse behoefte per 100 gram), vette vissoorten zoals zalm en makreel (bevat 25% van de aanbevolen dagelijkse behoefte), melk, eieren en margarine, paddestoelen, lever en ontbijtgranen.

Veel van de UV-straling in het zonlicht wordt geblokkeerd door wolken, ozon en andere atmosferische verontreiniging. In Nederland is er geen geschikte UV-straling van 280 tot 310 nm beschikbaar van eind oktober tot einde maart en gedurende de volgende maanden is het UV vooral overdag aanwezig tussen 11 uur en 15 uur. Bij mensen met een blanke huid levert 20 tot 30 minuten blootstelling op gezicht en armen gedurende de middag een equivalent van 2.000 IU (50 µg) vitamine D en twee tot drie van dergelijke blootstellingen aan zonlicht per week gedurende de zomer resulteren in een gezonde vitamine-D-status.⁹

Relatie vitamine D en allergie

Er zijn verscheidene epidemiologische studies uitgevoerd naar de relatie tussen allergie en vitamine-D-consumptie of -suppletie. Vitamine-D-inname kan rechtstreeks of indirect zijn, bijvoorbeeld via moeders die borstvoeding geven.

Epidemiologische studies

In een geboortecohortstudie in Noord-Finland werd een toename van astma en atopie en allergische rinitis op 31-jarige leeftijd vastgesteld.¹⁰ In een prospectieve geboortecohortstudie waarbij de vitamine-D-inname van de moeder tijdens de zwangerschap via vragenlijsten geregistreerd is, werd een afname van 'wheezing' gevonden bij kinderen op 3-jarige leeftijd.¹¹

In Aberdeen, Schotland, is een cohortstudie uitgevoerd bij 2.000 gezonde zwangere vrouwen, waarbij gekeken is naar vitamine-D-inname en wheezing, bronchodilatatoire respons, atopische sensitisatie en NO-uitademing.¹² De resultaten zijn gecorrigeerd voor vitamine-D-inname door het kind en toonden aan dat moeders in het hoogste kwartiel voor vitamine-D-inname een verlaagd risico hadden op 'ever wheezing' bij hun kinderen. In het lage kwartiel was

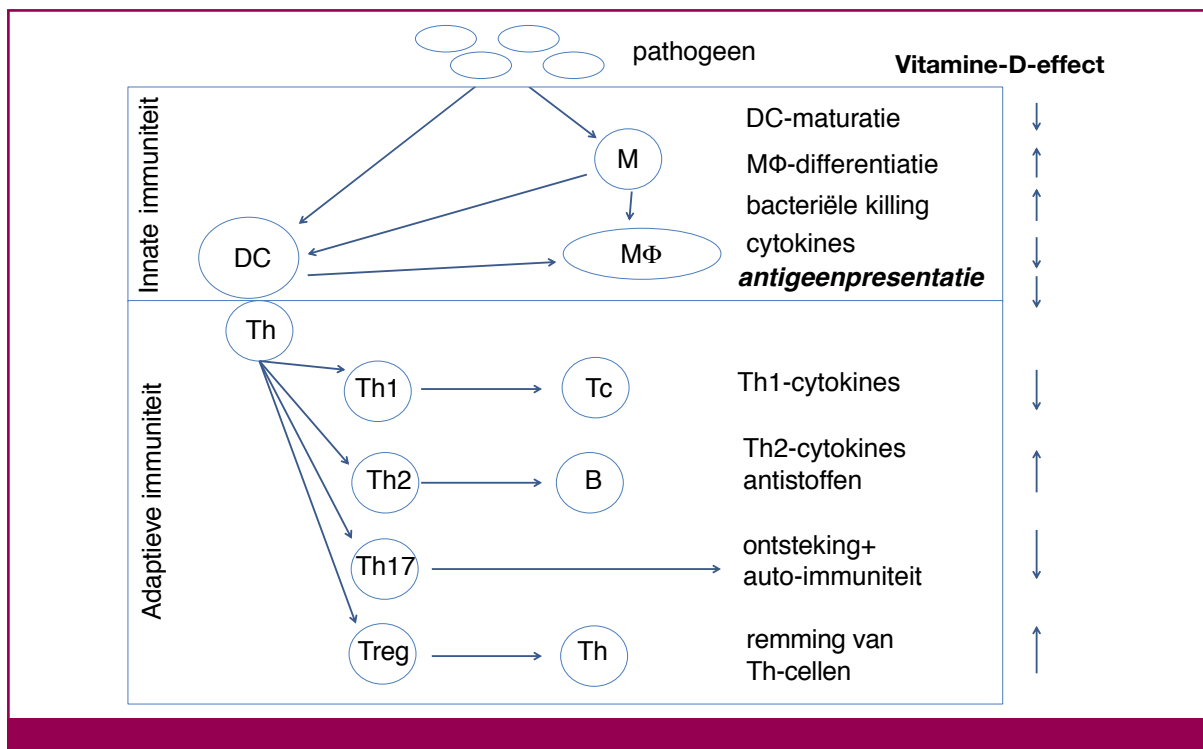
geringe vitamine-D-inname geassocieerd met verlaagde bronchodilatatoire respons. In Noord-Amerika is een trial uitgevoerd bij kinderen met mild tot gemiddeld ('moderate') persisterend astma.¹³ Lage niveaus van vitamine D (25-hydroxyvitamin D₃) in serum waren hier geassocieerd met meer ziekenhuisopname voor noodhulp. Afro-Amerikanen hadden daarbij lagere (meestal <20 nmol/l) vitamine-D-niveaus dan blanke Amerikanen.

Vitamine D en darmmicrobiota

Het grootste immuunorgaan (meer dan 70% van alle immuuncellen) in het lichaam zit in de darm en bestaat uit residente cellen en migratoire immuuncellen. Dit darmimmuunsysteem interacteert met de darmmicrobiota en is verantwoordelijk voor de orale tolerantie waarmee immuunreactiviteit op de grote hoeveelheden antigenen die de darm passeren wordt voorkomen. Verstoringen van dit darmmicrobioom en dus het niveau van immunologische tolerantie kunnen dan leiden tot een hogere bevatelijkheid voor infecties en het ontstaan van meer voedselallergie. Omdat zo veel immuuncellen door vitamine D worden gemoduleerd, is er gespeculeerd dat deze effecten veroorzaakt zouden kunnen worden door orale vitamine-D-suppletie. De potentie en farmacokinetiek van endogeen en exogeen vitamine D zouden daarmee verschillend van elkaar kunnen zijn waardoor de serumvitamine-D-status, blootstelling aan zonlicht en orale opname van vitamine D onafhankelijk van elkaar bestudeerd moeten worden.¹⁴

Vitamine D en antigeenpresenterende cellen

Het immuunsysteem bestaat uit een eerste verdedigingsmechanisme, het aangeboren of 'innate' immuunsysteem, dat in respons op infectie snelle ontstekingen veroorzaakt en daarmee de infectie snel en efficiënt kan opruimen. Niet alle infectieuze organismen worden echter opgeruimd en degene die overblijven stimuleren het adaptieve of hoogspecifieke immuunsysteem. Dendritische cellen (DC's) vormen de schakeling tussen beide delen van het immuunsysteem en komen in grote netwerken voor in de huid en in de respiratoire en gastro-intestinale mucosa. Daar zijn DC's de eerste cellen die in contact komen met lichaamsvreemd materiaal (inclusief allergenen) die in staat zijn geweest het epitheel te passeren. DC's nemen het antigeen op en dit zal cytokinevorming stimuleren wat het weefsel alar-



Figuur 1. Effecten van vitamine D op innate en adaptieve immuniteit. In respons op een allergeen reageren zowel het innate als het adaptieve immuunsysteem. Vitamine D heeft positieve en negatieve regulatie op deze responsen. TLR=toll-lijke receptor; DC=dendritische cel; MΦ=macrofaag; Th=helper-T-cel; Tc=cytotoxische T-cel; Treg=regulator-T-cel.

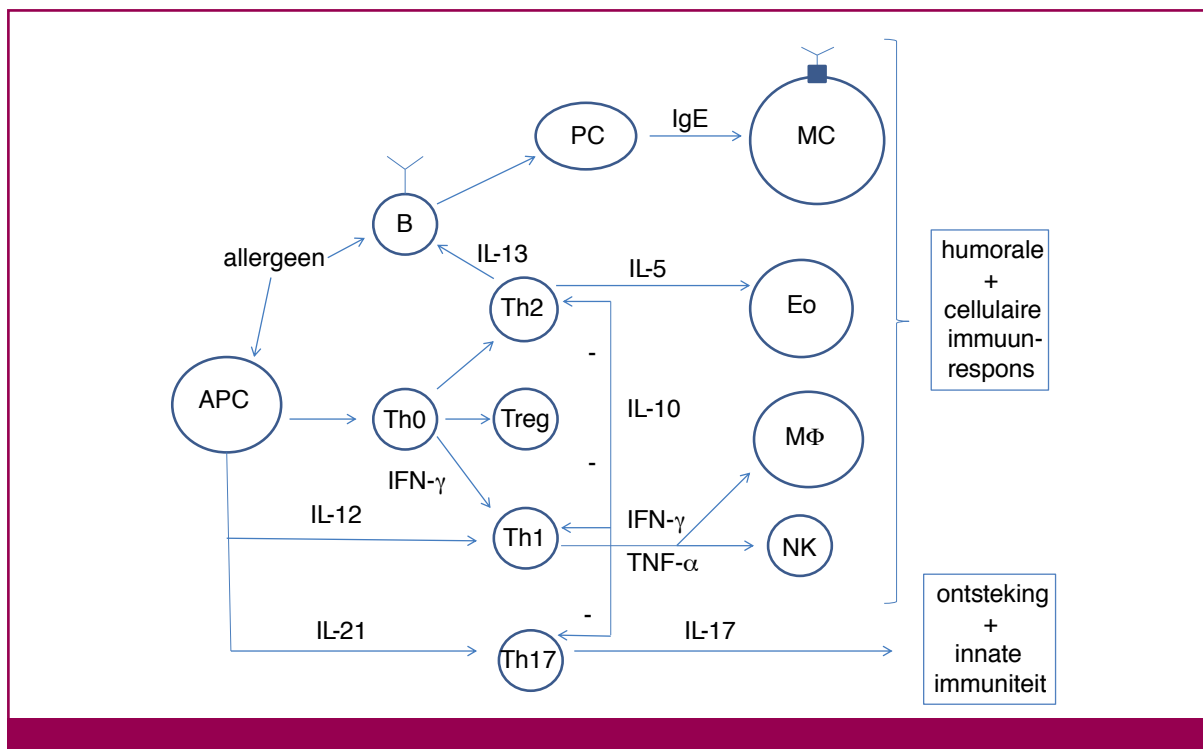
meert tot een lokale ontstekingsreactie en daarmee zijn DC's dus een wezenlijk onderdeel van het aangeboren of innate immuunsysteem. Het opgenomen antigeen zal worden afgebroken (geprocest) en peptiden zullen op het oppervlak gebonden aan MHC-klasse-II-moleculen herkend kunnen worden door de receptoren op het oppervlak van antigeenspecifieke T-cellen. Dergelijke cellen zijn zeldzaam: ongeveer 1 op de 30.000-100.000 bij een eerste contact met een allergeen. Deze CD⁴⁺-helper-T-cellen (Th) zullen door de DC worden geactiveerd wat resulteert in celdeling (proliferatie), cytokineproductie en verdere differentiatie van Th-subpopulaties afhankelijk van het lokale weefsel en de daarin aanwezige factoren (inclusief cytokines).¹⁵

Bij infecties zal er overwegend interleukine (IL)-12 door de DC worden gemaakt wat leidt tot uitrijping van Th1-cellen die veel interferon-gamma (IFN-γ) maken en van belang zijn bij afweer tegen vooral virusinfecties. Wanneer de DC's in aanraking komen met vitamine D, zal dit leiden tot remming van de expressie van MHC-klasse II, CD40, CD80 en CD86, zullen zij minder differentiëren en een ander cytokine-

profiel (met minder IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α en IL-12 en meer IL-10) maken, waardoor de antigeenpresentatie duidelijk zal worden geremd en de DC's meer tolerantie induceren in de reagerende T-cellen (Treg-vorming) (zie *Figuur 1*). Naast DC's zijn ook monocytten in het bloed en macrofagen in de weefsels belangrijke antigeenpresenterende cellen. Wanneer zij aan vitamine D worden blootgesteld, zullen zij minder delen en minder cytokines (IL-1β) en antibacteriële peptiden (cathelicidines) maken en zullen zij minder voor T-celactivatie noodzakelijke costimulatoire moleculen op hun celoppervlak tot expressie brengen (CD40, CD80 en CD86). Daarmee worden de activatie van een immunrespons en de inductie van een allergische respons sterk afgeremd bij aanwezigheid van vitamine D in het lokale weefsel.^{16,17}

Vitamine D en T-cellen bij allergie

VDR's komen voor op immuuncellen, zoals T-cellen, geactiveerde B-cellen en dendritische cellen. Vitamine D is in staat de balans tussen T-helper 1-(Th1) en T-helper 2-(Th2)cellen te veranderen. Blootstelling van T-cellen aan 1,25-dihydroxyvitamine D resulteert in een sterk verhoogde expressie van VDR



Figuur 2. T-celsubpopulaties en relevante cytokines bij allergie en hun regulatie door Treg. APC=antigeen-presenterende cel; B=B-cel; EO=eosinofiele granulocyt; MC=mestcel; MΦ=macrofaag; NK=natural killercel; PC=plasmacel; Th=helper-T-cel.

en verminderde secretie van IL-2 en IFN- γ (Th1-cellen) en IL-17 en IL-21 (Th17-cellen) met een gelijktijdige toename van IL-4 en IL-13 (Th2-cellen). Dit laatste is een gevolg van de geïnduceerde expressie van GATA-3 en c-maf-transcriptiefactoren die de differentiatie van Th2-cellen stimuleren.⁸ Daarentegen remt vitamine D in navelstreng-CD4⁺- en -CD8⁺-cellen niet alleen de productie van IL-12 en IFN- γ , maar ook van IL-4 en IL-13 (zie *Figuur 2*). Hoewel dit tegenstrijdig lijkt, kan het wijzen op differentiële effecten van vitamine D afhankelijk van het tijdstip van blootstelling bij de foetus (prenataal) en de neonat (postnataal) in vergelijking met cellen bij volwassenen.¹⁸

In vitro resulteert vitamine D in een remming van de functie van adaptieve immuuncellen door binding van het VDR-RXR-transcriptiefactorcomplex en de responsieve DNA-sequentie in de promotorregio van bijvoorbeeld het IL-2-gen. Daarmee zijn de meest sterke effecten van vitamine D op het compartiment van geheugen-T-cellen doordat in effector- en geheugencellen meer VDR tot expressie komt dan in naïeve T-cellen.¹⁹

Vitamine D blijkt daarnaast een belangrijke inducer van IL-10 producerende allergeenspecifieke regulatoire T-cellen (CD4⁺CD25⁺CD127^{low}-Tr1-cellen) die een cruciale rol spelen bij de inductie van tolerantie. Tolerantie-inductie betekent dat de DC meer IL-10 gaat maken wat ook de productie en activiteit van IFN- γ remt en de reagerende T-cellen laat uitrijpen tot regulatoire T-cellen (Treg). Vitamine D kan via DC's verschillende subpopulaties Tregs induceren.¹⁷ Toediening van vitamine D₃ tijdens een OVA-blootstelling bij muizen reduceerde de astmatische luchtwegreactie en was geassocieerd met verhoogd IL-10 en TGF- β .¹⁶ Er zijn diverse subpopulaties die of constitutief aanwezig zijn (vooral in de mucosale weefsels) of antigeenspecifiek kunnen worden opgewekt. Daarnaast rijpen de Th-cellen uit tot Th2-cellen die meer IL-4 en IL-13 maken en mechanistisch betrokken zijn bij de allergische sensibilisatie, dat wil zeggen de vorming van allergeenspecifieke IgE-antistoffen stimuleren wat leidt tot belading van de hoogaffiene IgE-receptoren op het oppervlak van weefselgebonden mestcellen en basofiele granulocyten in het bloed. Dit is het basisprincipe van het ontstaan van een allergische reactie. Vitamine D kan

hierbij celdood reguleren door de remming van de Fas/FasL-route. Vitamine D remt daarnaast ook de Th17-respons (door remming van differentiatie sturende IL-6- en IL-23-productie) en is daarmee in principe betrokken bij inductie van auto-immuniteit en weefselbeschadiging.^{20,21}

Vitamine D en B-cellen bij allergie

Vitamine D remt B-celproliferatie, plasmaceldifferentiatie, geheugenvorming en IgG-secretie en deze effecten zouden indirect via antigeenpresenterende cellen kunnen lopen en/of via beïnvloeding van T-cel-hulp. Het is al langer bekend dat vitamine-D-insufficiëntie, op basis van circulerende spiegels van de precursor 25(OH) vitamine D₃ (<30 ng/ml), geassocieerd is met toegenomen IgE-spiegels.^{22,23} Andere studies lieten een associatie zien tussen hogere maternale vitamine-D-spiegels gedurende de zwangerschap en bescherming tegen de ontwikkeling van astma en allergische ziekten bij de kinderen.²⁴

Voor de effectiviteit van suppletie moet rekening gehouden worden met de nutritionele status van de studiepopulatie en de dosering, wijze en timing van toediening. Tevens is beschreven dat na vitamine-D-toediening het effect van allergeenspecifieke immunotherapie in een muizenmodel toeneemt door remming van de bronchiale hyperreactiviteit, eosinofiele luchtwegontsteking en serum-IgE-spiegels en deze remmende effecten waren afhankelijk van de hoeveelheid IL-10 en TGF- β , wat een rol voor Treg impliceerde.²³ Calcitriol, de actieve vorm van vitamine D, remt de vorming van ϵ -kiemlijntranscripten en daarmee de voorwaarde tot vorming van IgE-antistoffen. Bij deze remming is het VDR-corepressorcomplex betrokken dat het inpakken van chromatine rondom de I ϵ -regio beïnvloedt en ondersteunt dat VDR-triggering anti-allergische effecten opwekt.²⁵

Effecten op het aangeboren immuunsysteem

Ondanks de veelal remmende effecten van vitamine D op de adaptieve immunorespons, zijn er ook stimulerende activiteiten op de innate immunorespons bekend. Zo worden monocyt en macrofagen gestimuleerd door vitamine D tot meer fagocytose, proliferatie en productie van IL-1 β en het antibacteriële peptidendefensine β 2 en cathelicidine hCAP-18. Een negatieve feedbackroute is hierbij geïmpliceerd vanwege een remming van de TLR2- en TLR4-expressie na stimulatie van monocyt en met vitamine D.⁸ De

korte halfwaardetijd van bioactief vitamine D en de hoge concentraties die lokaal nodig zijn om de immunorespons op bovenstaande wijze te moduleren, maken het niet aannemelijk dat deze immunomodulerende activiteit afhangt van de serumconcentraties van dit hormoon. Het vóórkomen van VDR en vitamine D afbrekende enzymen in de meeste typen immuuncellen vormt een verklaring voor deze niet-conventionele activiteiten van vitamine D. Hierdoor wordt de immunorespons geoptimaliseerd zonder effect op de serumconcentratie en ondersteunen de veronderstelde autocriene en paracriene rol van vitamine D in de normale fysiologie en het in stand houden van immuunhomeostase. Terwijl vitamine D een belangrijke rol vervult bij de instandhouding van immuunhomeostase, vertonen vitamine-D-deficiënte muizen geen afwijkende samenstelling van hun immuuncelpopulaties en -functies. Individuele effecten op subpopulaties van immuuncellen zijn daarmee echter niet uitgesloten.

Suppletie met vitamine D

Er is een gebrek aan kennis over de relatie tussen de inname van vitamine D via de voeding en de resulterende vitamine-D-status en daarmee tevens wat sufficiënte en deficiënte spiegels zijn (zie *Tabel 2*, pagina 55). Vitamine-D-deficiëntie en zeker -insufficiëntie komen veel voor. Baby's, jonge kinderen, adolescenten, zwangere vrouwen en ouderen in verpleeg- en verzorgingshuizen hebben allemaal een risico op vitamine-D-tekort. Dat geldt nog meer voor hen die een donkere huid hebben. Voor iedereen geldt dat deze tekorten in de winter en het vroege voorjaar op zijn hevigst zullen zijn. Behandeling van deze vitamine-D-tekorten is niet hetzelfde als suppletie. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 400 IU of 40 μ g is onvoldoende om een tekort dat gekoppeld is aan klinische klachten (rachitis, osteomalacie) snel op te heffen. Potente vitamine-D-analogen, zoals calcidiol en calcitriol zijn niet geschikt om vitamine-D-deficiënties op te heffen en worden alleen gebruikt om te suppleren. Bij volwassenen zal een dagelijkse dosis van 1.000 μ g calciferol de vitamine-D-status binnen acht tot twaalf weken op peil brengen.⁹ Wanneer bij iemand een vitamine-D-deficiëntie vermoed wordt, is dat vermoedelijk ook zo en bij kinderen kan men er dan van uitgaan dat ook de andere gezinsleden een tekort zullen hebben.

Tabel 2. Serum-25(OH)vitamine-D-concentratie bij ziekte.

25(OH)vitamine-D-concentratie	vitamine-D-status	manifestatie	management
<25 nmol/l	deficiënt	osteomalacie rachitis	behandeling met hoge dosis calciferol
25-50 nmol/l		associatie met ziekterisico	vitamine-D-suppletie
50-75 nmol/l	adequaat	gezond	leefstijladvies
>75 nmol/l	optimaal	gezond	geen

Bron: Pearce et al. 2010⁹.

Conclusie

Vitamine D blijkt een immunomodulerende activiteit te bezitten door directe beïnvloeding van de werking van immuuncellen zoals monocytten, macrofagen, dendritische cellen, T-cellen en B-cellen. Daarmee wordt de activiteit van zowel de aangeboren (innate) als de adaptieve immuunrespons aangepast aan de omstandigheden. Vanwege de kenmerkende afwijkingen bij allergie en de beschreven werking van vitamine D op het immuunsysteem, vormt vitamine-D-suppletie een potentieel werkzame strategie bij de behandeling van allergie omdat triggering via VDR een sterke anti-allergische respons oproept in zowel monocytten/macrofagen als dendritische cellen, T-cellen en B-cellen.

Referenties

- Insel P, Ross D, McMahon K, et al. *Nutrition*. 4th ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett, 2011.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
- Wood LG, Gibson PG. Dietary factors lead to innate immune activation in asthma. *Pharmacol Therapeut* 2009;123:37-53.
- Sharief S, Jariwala S, Kumar J, et al. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the national health and nutrition examination survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1195-202.
- Jones AP, Tulic MK, Rueter K, et al. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients* 2012; 4:13-28.
- Baek F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Op Pharmacol* 2010;10:482-96.
- Damera G, Fogle HW, Lim P, et al. Vitamin D inhibits

growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. Br J Pharmacol 2009; 158:1429-41.

8. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.

9. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2001;340:142-7.

10. Hyppönen E, Sovio U, Wjst M, et al. Infant Vitamin D Supplementation and Allergic Conditions in Adulthood: Northern Finland Birth Cohort 1966. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1037:84-95.

11. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95.

12. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-9.

13. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52-8.

14. Vassallo MF, Camargo CAJ. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 192:208-14.

15. Rijntjes JGM, Savelkoul HFJ. De allergische mars. In: Hoekstra MO, Sachs APE (red.). *Het Kinderallergie Formulierium*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009, pp. 11-25.

16. Taher YA, Esch BC van, Hofman GA, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse model of allergic asthma: role

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het advies van 10 µg vitamine-D-suppletie per dag tijdens zwangerschap voldoet niet omdat het waarschijnlijk te weinig is om een adequate vitamine-D-status te garanderen.
2. Bepaling van de vitamine-D-status is een onderdeel van de taxatie van risico's op de ontwikkeling van allergie.
3. Allergische patiënten onder behandeling, inclusief met specifieke immunotherapie, zijn gebaat bij vitamine-D-suppletie.
4. Een vermoeden van een suboptimale vitamine-D-status bij iemand met een risico op allergie is meestal correct.
5. Vitamine-D-behandeling om de vitamine-D-status op peil te brengen is niet hetzelfde als suppletie. Behandeling vereist een hogere dosis vitamine D gedurende een korte periode terwijl suppletie tijdens de wintermaanden levenslang nodig is, afhankelijk van de breedtegraad en kledinggewoonte.

for IL-10 and TGF-beta. *J Immunol* 2008;180:5211-21.

17. Aar AM van der, Sibiryak DS, Bakdash G, et al. Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1532-40.

18. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, et al. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response. The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:86-95.

19. Meyer MB, Goetsch PD, Pike JW. Genome-wide analysis of the VDR/RXR cistrome in osteoblast cells provides new mechanistic insight into the actions of the vitamin D hormone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:136-41.

20. Baeke F, Korf H, Overbergh L, et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *J Immunol* 2011;186:132-42.

21. Bozzetto S, Carraro A, Giordano G, et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67:10-7.

22. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64:613-20.

23. Heine G, Niesner U, Chang HD, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol* 2008;38:2210-8.

24. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, et al. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:436.e1-8.

25. Milovanovic, M., Heine G, Hallatschek W, et al. Vitamin D receptor binds to the germline gene promoter and exhibits transrepressive activity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1016-23.

Ontvangen 17 mei 2011, geaccepteerd 8 april 2012.