

**VOEDINGSRAAD**

*Nederlandse Voedingsnormen 1989*

---

Advies opgesteld door de Commissie Voedingsnormen  
Den Haag, 13 juli 1989

*2e druk*

Voorlichtingsbureau voor de Voeding  
Den Haag, 1992

## VOEDINGSRAAD

Prof. F. ten Hoor (voorzitter), Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht  
Prof. A.J.H. van Es, emeritus hoogleraar, Landbouwniversiteit Wageningen  
Ir. M. Feenstra, SWOKA, Den Haag  
Prof. V.J. Feron, Instituut voor Toxicologie en Voeding TNO, Zeist  
Prof. L. Ginjaar, Gezondheidsraad, Den Haag  
Mrs. M. 't Hart-Eerdmans, Academisch Ziekenhuis, Leiden  
Prof. J.G.A.J. Hautvast, Landbouwniversiteit Wageningen  
Prof. R.J.J. Hermus, Instituut voor Toxicologie en Voeding TNO, Zeist  
Dr. H. Herstel, RIKILT, Wageningen  
Prof. R. Keuning, Landbouwniversiteit Wageningen  
Prof. G.J. Kok, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht  
Prof. B. Krol, Rijksuniversiteit Utrecht  
Prof. D. Kromhout, RIVM, Bilthoven  
Prof. E.M.H. Mathus-Vliegen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam  
Ir. M. Miedema, Informatie Kennis Centrum, Ede  
Prof. F.M. Rombouts, Landbouwniversiteit Wageningen  
Prof. W.H.M. Saris, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht  
Dr. M. Stasse-Wolthuis, Stichting Voeding Nederland, Den Haag  
Prof. W.A. van Staveren, Landbouwniversiteit Wageningen  
Prof. H.K.A. Visser, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam  
Prof. A.G.J. Voragen, Landbouwniversiteit Wageningen  
Drs C. Wagenaar, Voorlichtingsbureau voor de Voeding, Den Haag  
Dr. M.L. van Weert-Waltman, Jeugdgezondheidszorg GG en GD, Amsterdam  
Dr. M.M. Westmaas-Jes, Provinciale Friese Kruisvereniging, Leeuwarden

*Vertegenwoordiger van de Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur:*  
Dr. R.F. van der Heide

*Vertegenwoordiger van de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij:*  
Ir. G. de Peuter

### *Secretariaat Voedingsraad:*

Ir. W. Bosman, algemeen secretaris  
Dr. P.J.F. de Vries, commissiesecretaris  
Drs. M.T.C. Ververs, commissiesecretaris  
H. van Tol, chef de bureau

## COMMISSIE VOEDINGSNORMEN

Prof. W.H.M. Saris (voorzitter), Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht  
Dr. G.J.P.M. de Bekker, General Biscuits Nederland, Roosendaal  
Ir. B.C. Breedveld, Voorlichtingsbureau voor de Voeding, Den Haag  
Dr. W. van Dokkum, Instituut voor Toxicologie en Voeding TNO, Zeist  
Dr. C.J.A. van den Hamer, Interfacultair Reactor Centrum, Delft  
Prof. C. den Hartog, emeritus hoogleraar, Landbouwniversiteit Wageningen  
Prof. J.H.P. Jonxis, emeritus hoogleraar, Rijksuniversiteit Groningen  
Prof. R. Luyken, emeritus hoogleraar, Universiteit van Amsterdam  
Dr. G. Schaafsma, Instituut voor Toxicologie en Voeding TNO, Zeist  
Dr. J. Schrijver, Nutricia Nederland, Zoetermeer

### *Commissiesecretaris:*

Ir. B.C. Breedveld (tot juni 1986)  
Ir. A. van Beem (juni 1986 tot december 1987)  
Ir. M.R.T. Bouterse-van Haaren (vanaf december 1987)

# INHOUD

## VOORWOORD

1.	INLEIDING	1
2.	ENERGIE	17
3.	EIWIT	31
4.	VET	43
5.	KOOLHYDRATEN	55
6.	VITAMINE A EN PROVITAMINE A CAROTENOÏDEN	65
7.	VITAMINE D	77
8.	VITAMINE E	91
9.	THIAMINE	103
10.	RIBOFLAVINE	113
11.	VITAMINE B <sub>6</sub>	123
12.	FOLIUMZUUR	137
13.	VITAMINE B <sub>12</sub>	151
14.	VITAMINE C	165
15.	IJZER	177
16.	CALCIUM	195
17.	FOSFOR	211
18.	SELEEN	221
19.	KOPER	235
20.	ZINK	249
21.	MAGNESIUM	265
22.	WATER	277
23.	AANBEVOLEN HOEVEELHEDEN	285

BIJLAGE: Overzicht van de adequate niveaus van inneming per dag.

## Voorwoord bij de tweede druk.

Mede dankzij de kritische aandacht van een aantal lezers van de eerste uitgave van de Nederlandse Voedingsnormen 1989 was het mogelijk een aantal storende fouten te corrigeren. Daarnaast heeft de Commissie Voedingsnormen zich naar aanleiding van een aantal opmerkingen uit het veld, nogmaals beraden op de aanbevelingen voor vet en ijzer voor zuigelingen en jonge kinderen. Dit beraad heeft geleid tot een aanpassing van deze aanbevelingen. De belangrijkste wijzigingen/correcties in de tweede druk betreffen de aanbevelingen voor:

- \* eiwit voor kinderen van ½-1 jaar,
- \* vet voor kinderen van ½-1 jaar en van 1-4 jaar,
- \* koolhydraten voor kinderen van 1-4 jaar,
- \* vitamine E voor alle leeftijdsgroepen,
- \* ijzer voor kinderen van 0-1 jaar,
- \* magnesium voor alle leeftijdsgroepen vanaf 1 jaar.

Gezien de beperkte onderbouwing achtte de commissie het juister om geen adequaat niveau van inneming voor koolhydraten voor de leeftijdsgroepen van 0-19 jaar meer aan te geven.

Het adequate niveau voor vitamine D voor meisjes van 1-7 is gecorrigeerd in 10-15 mcg per dag, terwijl de commissie in die situaties waarin oudere kinderen (7-19 jaar) niet of nauwelijks kunnen profiteren van het zonlicht de gebruikelijke vitamine D profylaxe gedurende het gehele jaar aanbeveelt.

Het adequate niveau van inneming voor riboflavine voor jongens en meisjes van 16-19 jaar en voor mannen van 19-22 jaar is door de commissie gecorrigeerd.

Met betrekking tot ijzer heeft de commissie het adequate niveau van inneming voor kinderen van 0-1 jaar gewijzigd en de minimumbehoefte van vrouwen nader gedifferentieerd.

Het adequate gebied van inneming voor calcium voor meisjes van 16-19 jaar is door de commissie aangepast en gelijk gesteld aan dat van volwassen vrouwen. Hierdoor werd ook een aanpassing van het adequate gebied van inneming voor fosfor noodzakelijk. De aanpassing was nodig om een ongunstige calcium/fosforbalans voor deze leeftijdscategorie te voorkomen.

In de hoofdstukken over zink en koper zijn meer recente gegevens m.b.t. absorptie en benutbaarheid opgenomen. Een en ander heeft niet geleid tot wijzigingen van het adequate gebied van inneming of van de aanbevolen hoeveelheid.

Tenslotte wil de commissie benadrukken opmerkingen en suggesties ook ten aanzien van de tweede druk van de Nederlandse Voedingsnormen 1989 op hoge prijs te stellen.

Den Haag, november 1992.

# 1. Inleiding

<b>1.1. HISTORIE</b>	<b>3</b>
<b>1.2. UITGANGSPUNTEN DIE BIJ DE EVALUATIE ZIJN GEHANTEERD</b>	<b>4</b>
1.2.1. De minimumbehoefte	7
1.2.2. Het adequate niveau/gebied van inneming van een groep individuen	8
1.2.3. De aanbevolen hoeveelheid van een voedingsstof	9
1.2.4. Toxiciteit	9
<b>1.3. DE GROEPSINDELING DIE WORDT GEHANTEERD</b>	<b>9</b>
<b>1.4. DE BETROUWBAARHEID VAN DE AANBEVELINGEN</b>	<b>11</b>
<b>1.5. HET GEBRUIK VAN DE AANBEVELINGEN</b>	<b>12</b>
1.5.1. Het programmeren van de voedselvoorziening	12
1.5.2. Voedingsstoffendichtheid	12
1.5.3. Het beoordelen van de voedselconsumptie van groepen	12
1.5.4. Het beoordelen van de voedselconsumptie van een individu	14
<b>1.6. DE NOMENCLATUUR VAN VITAMINES</b>	<b>15</b>
<b>1.7. DE OPZET VAN HET ADVIES</b>	<b>15</b>
<b>1.8. TOEKOMSTIGE ACTIVITEITEN</b>	<b>16</b>
<b>1.9. LITERATUUR</b>	<b>16</b>

*inleiding*

## **1.1. HISTORIE**

De aanbevolen hoeveelheden voor energie en voedingsstoffen zijn in Nederland voor de eerste maal in 1947 opgesteld door de Commissie Voeding en Landbouwpolitiek van het toenmalige Ministerie van Landbouw, Visserij en Voedselvoorziening. De eerste tabel met aanbevolen hoeveelheden energie en voedingsstoffen werd in 1949 gepubliceerd in de Nederlandse voedingsmidde-lentabel. Aanvullingen en wijzigingen van deze aanbevolen hoeveelheden ver-schenen in 1953, 1955 en 1958.

In 1959 werd door de Voedingsraad de Commissie Voedingsnormen inge-steld met als taak het op basis van wetenschappelijke kennis opstellen en actu-eel houden van aanbevelingen voor de hoeveelheden energie, voedingsstoffen en essentiële voedingsstoffen, die per dag door bevolkingsgroepen van ver-schillende leeftijd en geslacht via de voeding zouden moeten worden ingeno-men. Na het instellen van deze Raadscommissie werd de Commissie Voeding en Landbouwpolitiek ontbonden.

Sinds de installatie heeft de Commissie Voedingsnormen, in wisselende samenstelling, de aanbevolen hoeveelheden regelmatig getoetst aan de stand van de wetenschap en zonodig bijgesteld of aangevuld.

Op de Tweede Europese Voedingsconferentie, die in 1976 te München werd gehouden, hebben tijdens een speciale ronde-tafelbijeenkomst de aanbe-volen hoeveelheden uitgebreid ter discussie gestaan. Daarbij bleek dat aan de aanbevolen hoeveelheden zoals deze in verschillende landen door commissies van deskundigen zijn opgesteld, verschillende uitgangspunten ten grondslag liggen. Een conclusie van deze bijeenkomst was dat de twee belangrijkste toe-passingen van aanbevolen hoeveelheden, te weten het programmeren van de voedselvoorziening en de beoordeling van de voedingsstoffsamenstelling van de voeding van groepen individuen, niet met behulp van één serie getallen zijn te realiseren. Deze conclusie wordt door de Commissie Voedingsnormen onder-schreven.

Naar aanleiding van deze bijeenkomst en na een onderzoek naar de basis waarop de Nederlandse aanbevolen hoeveelheden berusten, besloot de Voe-dingsraad in 1982, op voorstel van de Commissie Voedingsnormen, de aanbe-volen hoeveelheden opnieuw te beoordelen en waar nodig te herzien en uit te breiden. Wat dit laatste aspect betreft werd prioriteit gegeven aan aanbevelin-gen voor vitamine D, vitamine E, foliumzuur, vitamine B-6, vitamine B-12, fosfor, seleen, koper, zink en magnesium.

In navolging van de National Research Council in Amerika heeft de Com-missie Voedingsnormen vervolgens besloten eens in de vijf jaar de aanbevolen hoeveelheden te evalueren waarbij deze getoetst worden aan de stand van de wetenschap. Het onderhavige advies bevat het resultaat van de eerste evaluatie die door de commissie is uitgevoerd. Ten behoeve van deze evaluatie is ge-bruik gemaakt van de wetenschappelijke literatuur tot 1987. Indien hiertoe aan-leiding was is in een enkel geval literatuur van recenter datum verwerkt.

## *inleiding*

De commissie die zich op verzoek van de Raad heeft belast met de uitvoering van deze eerste evaluatie bestond uit:

- \* Prof.dr.ir. W.H.M. Saris, voorzitter (hoogleraar biologische gezondheidskunde in het bijzonder de voeding, Rijksuniversiteit Limburg).
- \* Dr.ir. G.J.P.M. de Bekker (voedingskundig beleidsmedewerker, General Biscuits Nederland b.v.).
- \* Ir. B.C. Breedveld (hoofd afdeling Voedingsvoorlichting, Voorlichtingsbureau voor de Voeding (vanaf juni 1986).
- \* Prof.dr. C. den Hartog (emeritus hoogleraar in de voeding en voedselbereiding) (tot september 1984).
- \* Prof.dr. J.H.P. Jonxis (emeritus hoogleraar in de kindergeneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen).
- \* Prof.dr. R. Luyken (emeritus bijzonder hoogleraar in de voeding, voedselvoorziening en internationale voedingsvraagstukken, Universiteit van Amsterdam).
- \* Dr.ir. G. Schaafsma (hoofd sectie Fysiologie, afdeling Voeding, Instituut voor Toxicologie en Voeding TNO).
- \* Dr. J. Schrijver (manager Regulatory affairs, Nutricia Nederland b.v.).

In april 1984 werd door de commissie een Werkgroep Mineralen en spoorelementen ingesteld in de volgende samenstelling:

- \* Dr.ir. G. Schaafsma, voorzitter.
- \* Dr. W. van Dokkum (stafmedewerker afdeling Voeding, Instituut voor Toxicologie en Voeding TNO).
- \* Prof.dr. J.H.P. Jonxis.
- \* Dr. C.J.A. van den Hamer (research-coördinator, Interfacultair Reactor Instituut, Technische Universiteit Delft).

Ten behoeve van de werkzaamheden van de commissie werden twee literatuuronderzoeken uitgevoerd:

- \* Seleen en magnesium: ir. H.F.F. Albers.
- \* IJzer, koper en zink: mw.dr.ir. J.H. Brussaard.

Voorts werden in het kader van de werkzaamheden van de commissie de volgende deskundigen geconsulteerd: Prof.dr. H.G. van Eyk (ijzer), dr. H. van den Berg (foliumzuur en vitamine B-12), dr. G. Hornstra (vet) en een aantal hoogleraren pediatrie (vitamine D).

De commissie werd vanuit het secretariaat van de Raad begeleid door achtereenvolgens ir. B.C. Breedveld (tot juni 1986), mw.ir. A. van Beem (van juni 1986 tot december 1987) en mw.ir. M.R.T. Bouterse-van Haaren (vanaf december 1987 tot april 1991). De thans voorliggende versie is voorbereid door mw.drs. M.T.C. Ververs.

## **1.2. UITGANGSPUNTEN DIE BIJ DE EVALUATIE ZIJN GEHANTEERD**

In de toelichting op de aanbevolen hoeveelheden werd tot nu toe door de Commissie Voedingsnormen gesteld (1): *"De aanbevolen hoeveelheden moeten worden gezien als hoeveelheden waarnaar het wenselijk is te streven voor het*



*programmeren van de voedselvoorziening van een bevolkingsgroep of van categorieën binnen die groep. Zij zijn tevens richtlijnen om de consumptiecijfers te beoordelen, die beschikbaar komen uit voedingsanamnestisch onderzoek bij groepen."*

In de praktijk worden de aanbevolen hoeveelheden al dan niet terecht toegepast:

- \* Voor het programmeren van de voedselvoorziening van de bevolking of een bevolkingsgroep.
- \* Als richtlijn bij het voorschrijven van voedingen/diëten voor zowel individuen als groepen.
- \* Als maatstaf voor het beoordelen van voedingen van zowel een individu als een groep.
- \* In de voedingsvoorlichting en in het onderwijs.
- \* Bij de industriële/ambachtelijke voedselbereiding met betrekking tot produktontwikkeling, verrijking- en restauratieproblematiek.
- \* Als referentiekader bij de voedingswaardedeclaratie van voedingsmiddelen.
- \* Als richtlijn bij het vaststellen van de op te nemen hoeveelheden voedingsstoffen bij patiënten.

Tot nu toe heeft de commissie de laatste twee toepassingen van de aanbevolen hoeveelheden niet bij het opstellen van de aanbevelingen betrokken en wel om de volgende redenen.

Het referentiekader bij voedingswaardedeclaratie zal moeten gelden voor de totale, heterogene bevolking. De aanbevolen hoeveelheden zijn echter opgesteld voor naar geslacht en/of leeftijd homogene groepen.

Met betrekking tot de laatste toepassing moet worden opgemerkt dat de aanbevelingen zijn bedoeld voor *gezonde* individuen en in principe niet gelden voor zieken en herstellenden.

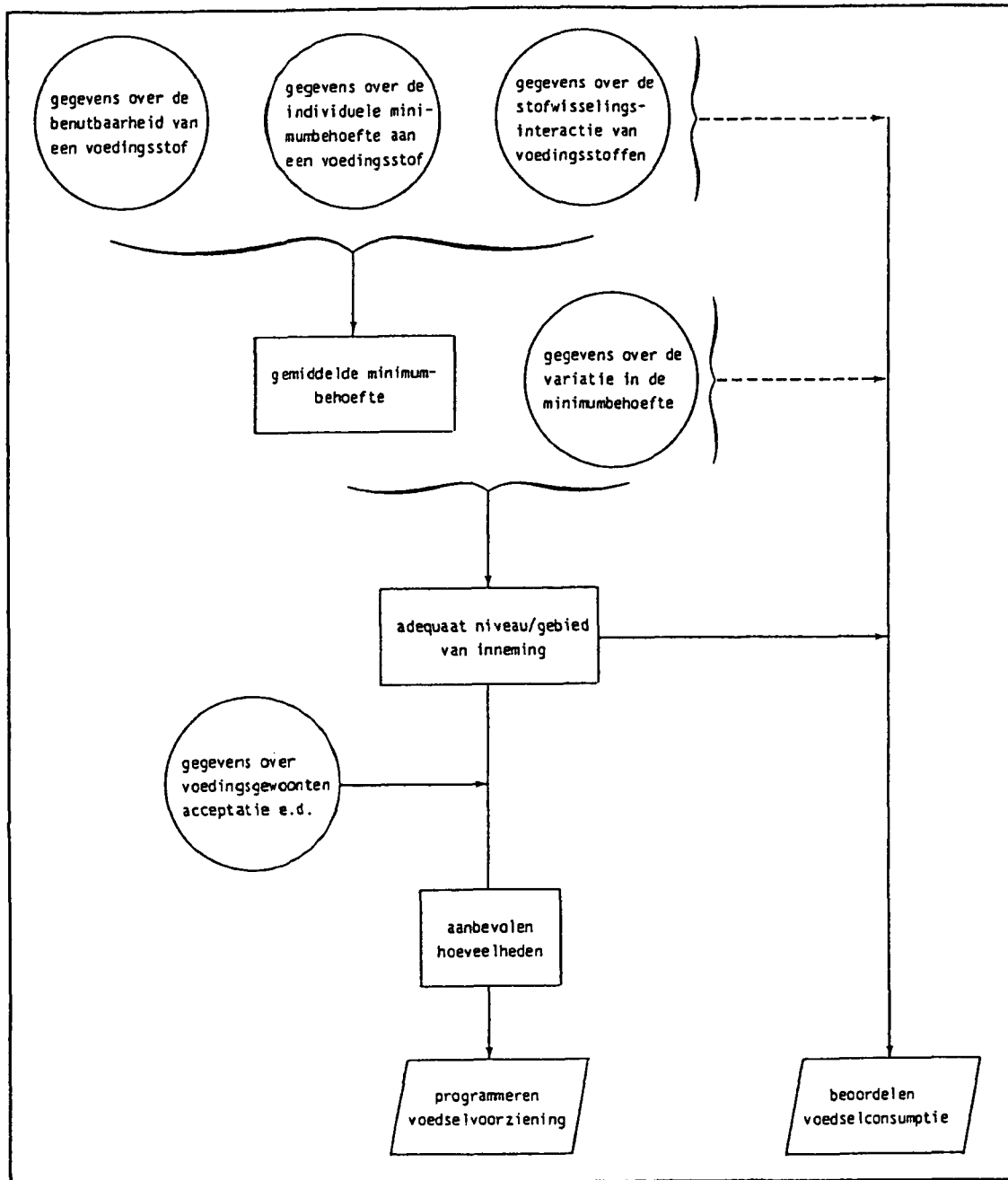
De overige vermelde toepassingen van de aanbevolen hoeveelheden zijn terug te brengen tot de twee, die door de Commissie Voedingsnormen tot op heden worden aangegeven en wel het programmeren van de voedselvoorziening en het beoordelen van de voedselconsumptie op groepsniveau. Wel moet erop worden gewezen, dat bij toepassing van de aanbevolen hoeveelheden op individuen grote voorzichtigheid is geboden omdat zij zijn opgesteld voor groepen individuen.

In het kader van deze evaluatie heeft de commissie zich bij het vaststellen van nieuwe aanbevelingen gericht op het toepassingsgebied: het programmeren van de voedselvoorziening.

Door echter een zeer gedetailleerde beschrijving te geven van de wijze waarop de aanbevelingen tot stand zijn gekomen is er bovendien naar gestreefd de nieuwe aanbevelingen beter geschikt te maken voor het beoordelen van resultaten van voedselconsumptie-onderzoek dat is uitgevoerd bij groepen individuen.

*inleiding*

**Figuur 1.1. Wijze waarop de aanbevelingen ten behoeve van het programmeren van de voedselvoorziening en het beoordelen van de voedselconsumptie tot stand zijn gekomen.**



Zoals door de commissie is aangegeven in de Nota Herbezinning aanbevolen hoeveelheden voor voedingsstoffen is bij het vaststellen van de nieuwe aanbevelingen uitgegaan van een theoretisch model waarin de beschikbare

wetenschappelijke kennis over de minimumbehoefte centraal staat (2). Uitgaande van deze minimumbehoefte en van informatie over de interindividuele variatie in deze behoefte is het mogelijk een adequaat niveau/gebied van inneming van een voedingsstof te bepalen, en wel zodanig dat in de behoefte van het grootste deel van de betreffende groep is voorzien. De commissie meent, dat dit adequate niveau/gebied van inneming in combinatie met de minimumbehoefte en de per voedingsstof aangegeven veiligheidsmarge kan dienen als richtlijn voor de onderzoeker bij het beoordelen van de voedselconsumptie van een bevolkingsgroep of van categorieën binnen die groep. Een en ander is geïllustreerd in figuur 1.1. Ten behoeve van het programmeren van de voedselvoorziening zijn door de commissie op basis van het adequate gebied van inneming aanbevolen hoeveelheden opgesteld. In het algemeen wijken deze aanbevolen hoeveelheden niet af van het adequate niveau/gebied van inneming. Voor de macrovoedingsstoffen is dit wel het geval, omdat de commissie in zekere mate rekening heeft gehouden met voedingsgewoonten en acceptatie. Dit geldt eveneens voor die microvoedingsstoffen die zijn betrokken bij de stofwisseling van de macrovoedingsstoffen.

### 1.2.1. De minimumbehoefte.

De minimumbehoefte van een individu aan een essentiële voedingsstof wordt gedefinieerd als de kleinste hoeveelheid van die voedingsstof, die moet worden ingenomen om de stofwisselingsfuncties normaal te laten verlopen.

De commissie meent dat een niveau van inneming waarbij alleen klinische deficiëntieverschijnselen worden voorkomen niet toereikend is. Afhankelijk van de betreffende voedingsstof en van de gegevens die beschikbaar zijn heeft de commissie voor het vaststellen van het niveau van de minimumbehoefte de volgende uitgangspunten gehanteerd:

- \* De minimuminneming van een voedingsstof, die noodzakelijk is om een stofwisselingsbalans te handhaven.
- \* De minimuminneming van een voedingsstof om biochemisch aantoonbare deficiëntieverschijnselen te voorkomen.
- \* De minimuminneming van een voedingsstof, die nodig is om een adequate reservevorming van de voedingsstof in het lichaam te handhaven.
- \* De minimuminneming van een voedingsstof die nodig is om te compenseren voor de obligate verliezen aan de voedingsstof.

Daarnaast is voor het groeiende individu berekend hoeveel van de betreffende voedingsstof in het lichaam wordt vastgelegd.

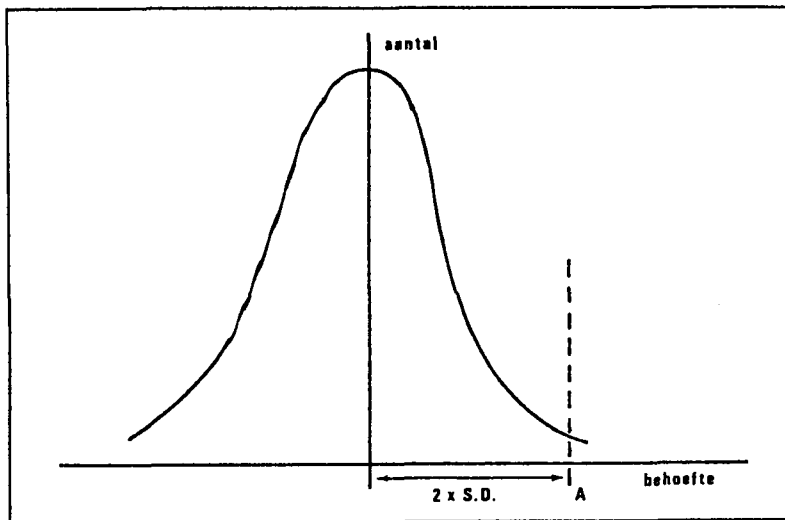
Bij het vaststellen van de minimumbehoefte heeft de commissie voorts rekening gehouden met de biologische beschikbaarheid van de voedingsstof in het voedsel, dat wil zeggen met de hoeveelheid die door het lichaam vanuit het voedsel in het maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd.

Op basis van de in onderzoek vastgestelde verschillende minimumbehoeften van (groepen) individuen is door de commissie een gemiddelde minimum-

## inleiding

behoefte voor naar leeftijd en geslacht homogene groepen vastgesteld (zie figuur 1.2).

**Figuur 1.2. Normale verdeling individuele minimum behoeften.**



### 1.2.2. Het adequate niveau/gebied van inneming van een groep individuen.

Het adequate niveau/gebied van inneming van een groep individuen van een essentiële voedingsstof is door de commissie gedefinieerd als de hoeveelheid van een essentiële voedingsstof, die voorziet in de behoefte van vrijwel alle gezonde individuen binnen die groep.

Het adequate niveau/gebied van inneming wordt vastgesteld op basis van de gemiddelde minimumbehoefte van een groep individuen door hieraan een zodanige marge toe te voegen, dat in de behoefte van bijna alle individuen binnen de groep wordt voorzien. Door toekenning van deze marge wordt rekening gehouden met de interindividuele spreiding in de behoeften binnen de groep. Wanneer er vanuit wordt gegaan dat de behoefte aan een voedingsstof binnen de groep normaal is verdeeld en het adequate niveau/gebied van inneming van een groep gelijk wordt gesteld aan de gemiddelde minimumbehoefte + 2x de standaarddeviatie, dekt het adequate niveau/gebied de behoefte van 97,5% van de individuen binnen die groep (zie A in figuur 1.2). Dit percentage wordt door de commissie aanvaardbaar geacht. Wel moet worden opgemerkt dat er in de praktijk zelden sprake zal zijn van de ideale situatie dat wil zeggen dat binnen een groep de individuele behoefte aan een voedingsstof normaal is verdeeld.

Voor het opstellen van de aanbevelingen voor de energievoorziening is echter een andere werkwijze gevolgd. Als basis voor deze aanbevelingen geldt, dat het adequate niveau van inneming het niveau aangeeft van de gemiddelde energiebehoefte van de groep.

Met betrekking tot het vaststellen van het adequate niveau/gebied van inneming voor zuigelingen van 0-6 maanden is in het algemeen de voorziening via moedermelk als belangrijkste leidraad gehanteerd. Hierbij is uitgegaan van een gemiddeld gebruikte hoeveelheid moedermelk van 800 ml/dag en een consumptie van 150 ml moedermelk/kg lichaamsgewicht/dag.

Voor sommige voedingsstoffen wordt echter een onderscheid gemaakt tussen zuigelingen die met moedermelk worden gevoed en zuigelingen die andere zuigelingenvoeding krijgen. Dit in verband met het feit dat er vaak een verschil is in biologische beschikbaarheid van voedingsstoffen uit deze voedingen. Het adequate niveau/gebied van inneming voor zuigelingen die niet met moedermelk worden gevoed is dan op dezelfde wijze afgeleid als voor de overige leeftijdsgroepen.

Voor een aantal voedingsstoffen is het niet mogelijk een minimumbehoefte vast te stellen. Hierdoor is het niet mogelijk voor deze voedingsstoffen langs statistische weg een adequaat niveau van inneming af te leiden. Voor deze voedingsstoffen is getracht om op basis van de beschikbare gegevens een adequaat gebied van inneming aan te geven waarbinnen de voorziening zou moeten plaatsvinden om de kans op het optreden van tekorten of van overdoseringen zo klein mogelijk te houden.

### **1.2.3. De aanbevolen hoeveelheid van een voedingsstof.**

De aanbevolen hoeveelheid van een voedingsstof wordt door de commissie gedefinieerd als de hoeveelheid van een voedingsstof, waarnaar het wenselijk is te streven in het kader van het programmeren van de voedselvoorziening van een bevolkingsgroep of van homogene categorieën binnen de groep. Deze aanbevolen hoeveelheden zijn de hoeveelheden energie, voedingsstoffen en essentiële voedingsstoffen die per dag beschikbaar moeten zijn voor consumptie door bevolkingsgroepen van verschillende leeftijd en onder verschillende omstandigheden om een goede voorziening met energie en voedingsstoffen voor de totale bevolking te kunnen verzekeren. Eerder is er al op gewezen dat deze aanbevolen hoeveelheden zijn bedoeld voor groepen *gezonde* individuen; voor de voedselvoorziening van zieken en herstellenden zijn zij in principe niet van toepassing.

### **1.2.4. Toxiciteit.**

Bij het vaststellen van de nieuwe aanbevelingen is (voorzover relevant) tevens een grens aangegeven waar beneden de voorziening met een voedingsstof moet blijven om schadelijke effecten van de inneming te voorkomen.

## **1.3. DE GROEPSINDELING DIE WORDT GEHANTEERD**

Bij het vaststellen van de aanbevelingen wordt onderscheid gemaakt in naar leeftijd en geslacht homogene groepen. Deze indeling is noodzakelijk om

rekening te kunnen houden met de invloed van factoren als groei, lichaamssamenstelling en lichaamsgrootte op de behoefte aan voedingsstoffen.

De indeling in groepen zoals deze in het verleden door de commissie werd gehanteerd (zie (1)) is op basis van nieuwe gegevens over groei en ontwikkeling van kinderen in Nederland aangepast (3). Bij de nieuwe indeling in leeftijdsgroepen is getracht de groepen zodanig te kiezen dat binnen een groep de groei per jaar ongeveer gelijk is. Daarnaast is getracht de indeling zoveel mogelijk overeen te laten stemmen met de indelingen die worden gebruikt door de National Research Council in Amerika (4) en de FAO/WHO (bijvoorbeeld (5)). De nieuwe indeling is weergegeven in tabel 1.1.

Ten opzichte van de oude indeling zijn de volgende wijzigingen aangebracht. Voor kinderen tot 10 jaar is de indeling naar leeftijdscategorie voor jongens en meisjes gelijkgesteld. Voorts is de leeftijdsgroep van 0-6 maanden toegevoegd. Voor adolescenten worden drie leeftijdscategorieën aangehouden. Op grond van de gegevens over groei en ontwikkeling kan er vanuit worden gegaan dat de groeisput voor de meeste meisjes valt in de periode 10-13 jaar en voor de meeste jongens in de periode 13-16 jaar. Tussen adolescenten en volwassenen is een extra categorie van 19-22 jaar ingevoegd. Dit in verband met het feit, dat bij mannen in deze periode nog een beperkte groei plaatsvindt. De volwassenen zijn ingedeeld in drie leeftijdsgroepen en wel 22-50 jaar, 50-65 jaar en 65 jaar en ouder. De grens van 50 jaar is gekozen in verband met het optreden van de menopauze bij vrouwen rond deze leeftijd hetgeen gepaard gaat met veranderingen in de behoefte aan bepaalde voedingsstoffen. De leeftijdsgrens van 65 jaar is gekozen omdat rond die leeftijd voor een groot aantal individuen duidelijke veranderingen in activiteitenpatroon, leefomstandigheden en dergelijke plaatsvinden. Met uitzondering van de relatie met het energieverbruik is de betekenis van deze leeftijdsgrens echter gering.

Indien er in het advies gesproken wordt over *zuigelingen* dan wordt de leeftijdscategorie van 0-1 jaar bedoeld; voor *peuters* geldt de leeftijd van 1-4 jaar, voor *kleuters* 4-7 jaar, voor *kinderen* 7-13 jaar, voor *tieners/adolescenten en pubertijd* 13-19 jaar, voor *jong volwassenen/jonge vrouwen/jonge mannen* 19-22 jaar, voor *volwassenen* vanaf 22 jaar en voor *ouderen/oudere mens* de leeftijd vanaf 65 jaar.

Bij het opstellen van de aanbevelingen voor energie en voedingsstoffen voor de verschillende leeftijdsgroepen is uitgegaan van de in tabel 1.1 vermelde

Tabel 1.1. Categorie/leeftijdscategorie en gemiddelde lichaamsgewichten.

categorie/ leeftijd jr	gemiddeld gewicht kg
zuigelingen	
0-½	5,5
½-1	8,5
jongens	
1-4	14
4-7	20,5
7-10	28,5
10-13	38
13-16	54
16-19	67,5
meisjes	
1-4	14
4-7	20,5
7-10	28,5
10-13	39,5
13-16	54
16-19	59
mannen	
19-22	72
22-50	75
50-65	75
≥65	70
vrouwen	
19-22	60
22-50	65
50-65	65
≥65	65
zwangeren	70
zogenden	65

lichaamsgewichten. Deze lichaamsgewichten zijn geen *ideale* gewichten, waaraan de betreffende leeftijdsgroep zou moeten voldoen, doch aangenomen referentiegewichten. Voor de leeftijdscategorieën tot 22 jaar betreft dit referentiegewicht het gemiddelde lichaamsgewicht van de centrale leeftijd van de betreffende categorie, zoals dit is vastgesteld door Roede en Van Wieringen (3). De gewichten van de volwassenen zijn gebaseerd op de gegevens van de door het Centraal Bureau voor de Statistiek uitgevoerde gezondheidsenquête, die betrekking heeft op 20.000 personen (6). Op grond van deze gegevens is het referentiegewicht van mannen tot 65 jaar vastgesteld op 75 kg en voor mannen van 65 jaar en ouder op 70 kg. Voor vrouwen van 22 jaar en ouder wordt het referentiegewicht gesteld op 65 kg, terwijl tijdens de zwangerschap wordt uitgegaan van een referentiegewicht van 70 kg.

Op basis van de gegevens uit tabel 1.1 kan tevens een gewichtsfactor voor groei worden berekend. Van deze factor is uitgegaan bij de berekening van de behoefte aan voedingsstoffen voor groei. Voor zuigelingen kan worden berekend dat de gewichtstoename gedurende het eerste levenshalfjaar gemiddeld ca. 4 g per kg lichaamsgewicht per dag bedraagt. Daarbij moet worden opgemerkt dat de groeisnelheid gedurende de eerste levensmaand het grootst is en vervolgens geleidelijk daalt. In het tweede levenshalfjaar bedraagt de gemiddelde gewichtstoename ca. 1,5 g per kg lichaamsgewicht per dag.

#### 1.4. DE BETROUWBAARHEID VAN DE AANBEVELINGEN

Met betrekking tot de betrouwbaarheid van de aanbevelingen die op de in de vorige paragrafen beschreven wijze tot stand zijn gekomen moet het volgende worden opgemerkt. Deze betrouwbaarheid zou het grootst zijn wanneer voor iedere categorie de gemiddelde minimumbehoefte en de spreiding in deze behoefte zou zijn vastgesteld bij een representatieve steekproef. Het onderzoek dat hiervoor zou moeten worden uitgevoerd is echter bijzonder kostbaar en tijdrovend. Bovendien zijn deze onderzoeken soms uit ethische overwegingen niet uitvoerbaar. Als dergelijk onderzoek wel is uitgevoerd heeft het vaak slechts betrekking op een gering aantal proefpersonen en een korte periode. Als gevolg hiervan moet de gemiddelde minimumbehoefte van een groep individuen meestal op basis van beperkte informatie worden geschat. Naast deze problematiek is er nog een aantal factoren aan te geven die het vaststellen van de behoefte aan voedingsstoffen moeilijk maken en die de betrouwbaarheid van de aanbevelingen in negatieve zin beïnvloeden. Het betreft:

- \* De onzekerheid over de mate waarin voedingsstoffen uit de voeding worden geabsorbeerd.
- \* Het voorkomen van precursors waarmee gedeeltelijk in de behoefte aan een voedingsstof kan worden voorzien (bijvoorbeeld provitamine A carotenoiden bij vitamine A). In verband hiermee moet er inzicht bestaan in de te hanteren conversiefactor.
- \* Het voorkomen van verbindingen met verschillende biologische activiteit zoals bij vitamines (bijvoorbeeld vitamine E).
- \* Het voorkomen van voedingsstoffen in vormen met een verschillende biologische beschikbaarheid (bijvoorbeeld haem- en non-haem-ijzer).

## *inleiding*

- \* Het optreden van interacties tussen verschillende voedingsstoffen (bijvoorbeeld ijzer-vitamine C, calcium-fosfor).
- \* Het optreden van adaptatie aan een lage voorziening (bijvoorbeeld ijzer en calcium) door een aanpassing van de absorptie en/of endogene excretie.

Tenslotte moet erop worden gewezen dat bij het vaststellen van de aanbevelingen door de commissie aandacht is geschonken aan factoren buiten de voeding, die de behoefte aan voedingsstoffen kunnen beïnvloeden zoals roken en het gebruik van hormonale anticonceptiva en geneesmiddelen. De commissie is echter van mening dat de beschikbare informatie onvoldoende is om de mogelijke invloed van deze factoren kwantitatief in de aanbevelingen voor de verschillende voedingsstoffen te kunnen verwerken.

## **1.5. HET GEBRUIK VAN DE AANBEVELINGEN**

### **1.5.1. Het programmeren van de voedselvoorziening.**

Bij het opstellen van het adequaat niveau/gebied van inneming heeft de commissie rekening gehouden met de biologische beschikbaarheid van de voedingsstof in het voedsel. Geen rekening is gehouden met verliezen aan voedingsstoffen die bijvoorbeeld als gevolg van het bewaren en/of de bereiding van voedsel kunnen optreden. Dit betekent dat bij het programmeren of het beoordelen van de voedselvoorziening moet worden uitgegaan van de voedingsstoffsamenstelling van toe bereide voedingsmiddelen.

### **1.5.2. Voedingsstoffendichtheid.**

De aanbevelingen zijn opgesteld voor naar geslacht en/of leeftijd homogene groepen. In de praktijk zal er echter vaak sprake zijn van heterogene groepen, hetgeen voor het programmeren van de voedselvoorziening problemen kan opleveren. In de Scandinavische landen wordt het gebruik van aanbevelingen per eenheid van energie (nutrient density) gezien als een oplossing voor dit probleem. Het is mogelijk om met behulp van de door de commissie opgestelde aanbevelingen de voedingsstoffendichtheid te berekenen waarbij het gebruikelijk is om uit te gaan van de voedingsstoffenbehoefte van de volwassen man met lichte lichamelijke activiteit.

De commissie is van mening, dat de voedingsstoffendichtheid een goed hulpmiddel kan zijn bij de beoordeling van de voedingswaarde van een voedingsmiddel. Het relateren van de voedingsstoffenbehoefte aan het energieverbruik mist volgens de commissie echter voor de meeste voedingsstoffen de fysiologische basis om als norm te kunnen worden gehanteerd.

### **1.5.3. Het beoordelen van de voedselconsumptie van groepen.**

In het verleden is als criterium voor de beoordeling van de resultaten van voedselconsumptie-onderzoek aangegeven dat in het algemeen een groepsge-



middelde dat 20% of meer onder de aanbevolen hoeveelheden ligt, erop wijst, dat de voeding voor velen van de onderzochte groep niet toereikend is. Dit criterium is volgens de commissie echter te algemeen en houdt bijvoorbeeld geen rekening met de spreiding in de individuele behoefte aan een voedingsstof.

De commissie is van mening dat in dit verband het adequate niveau/gebied van inneming en de veiligheidsmarge die is gehanteerd om het adequate niveau/gebied van inneming af te leiden uit de gemiddelde minimumbehoefte beter kunnen worden gehanteerd als leidraad voor de onderzoeker bij het beoordelen van de voedselconsumptie van een bevolkingsgroep of categorieën binnen de groep. Doordat per voedingsstof de afzonderlijke gegevens over de minimumbehoefte, het adequate niveau/gebied van inneming en mogelijke interacties tussen voedingsstoffen worden vermeld is het met de thans opgestelde aanbevelingen voor de onderzoeker mogelijk om de voedingsstoffenvoorziening van onderzochte groepen meer gedifferentieerd te beoordelen (zie ook §1.2.2.).

Met nadruk wijst de commissie er echter op dat uit het bestaan van een discrepantie tussen de aanbevelingen en het resultaat van voedselconsumptie-onderzoek zonder nader onderzoek niet mag worden geconcludeerd dat er sprake is van een tekort-situatie. Bij dat onderzoek zou onder andere aandacht moeten worden besteed aan:

- \* De validiteit van de gehanteerde methode van voedselconsumptie-onderzoek.
- \* De betrouwbaarheid van de analysegegevens van voedingsmiddelen.
- \* Metingen van parameters van de voedingstoestand.

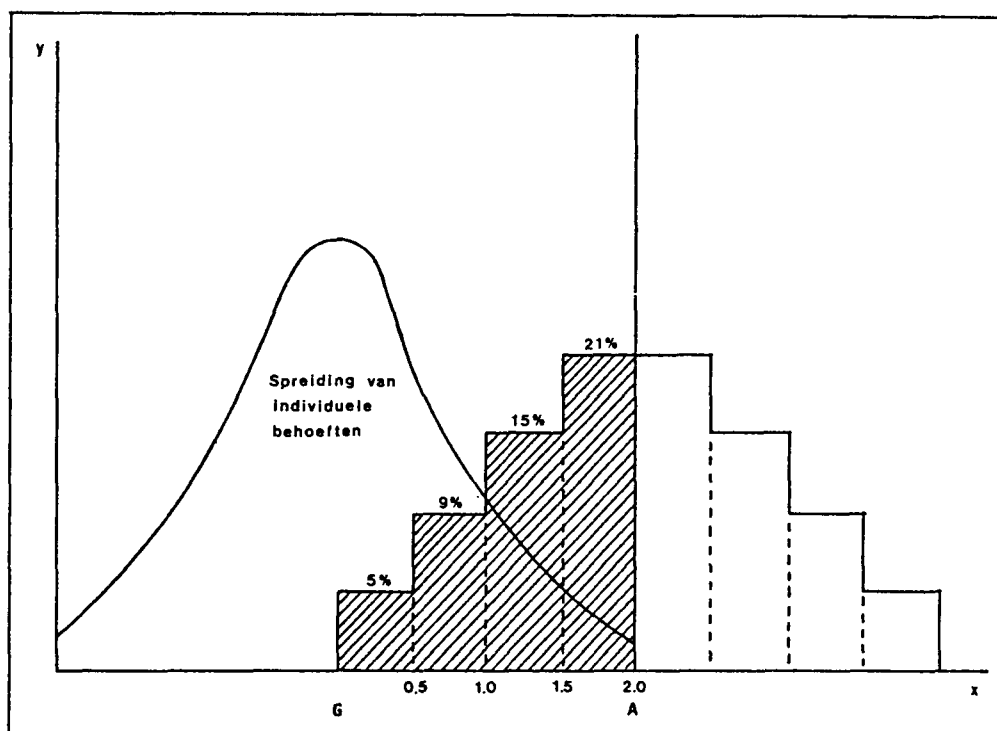
Voorts moet erop worden gewezen dat ook in de situatie waarin de gemiddelde voorziening met een voedingsstof voor een groep boven het adequate niveau/gebied van inneming ligt, er statistisch gezien nooit zekerheid kan bestaan dat de behoefte van alle individuen binnen die groep wordt gedekt. Het aantal individuen waarvan de behoefte niet wordt gedekt wordt bepaald door de spreiding in de voorziening met een voedingsstof en de spreiding in de behoefte aan de betreffende voedingsstof.

Door Waterloo is een model uitgewerkt waarmee een schatting kan worden gemaakt van het aantal individuen binnen een groep, waarvan de actuele voorziening met een voedingsstof beneden de behoefte ligt (zie figuur 1.3). Hierbij wordt aangenomen dat:

- \* De behoeften normaal zijn verdeeld.
- \* Het adequate niveau/gebied van inneming gelijk is aan de gemiddelde behoefte + 2x de standaarddeviatie.
- \* 50% van de individuen minder innemen dan wordt aanbevolen met een verdeling zoals weergegeven in het gearceerde histogram in figuur 1.3.

## inleiding

Figuur 1.3. Berekening van het aantal personen bij wie de voorziening waarschijnlijk minder zal zijn dan de individuele behoefte indien 50% van de onderzochte personen een voorziening heeft die beneden het adequaat niveau van inneming ligt.



x-as: hoeveelheid voedingsstof per dag (in standaarddeviatie eenheden).  
y-as: aantal individuen.  
A : adequaat niveau van inneming.  
G : gemiddelde.

In het ongunstigste geval zullen alle innemingen in elke *staaf* zich aan de linkergrens van de staaf bevinden; in het meest gunstige geval zullen zij zich juist aan de rechtergrens van de staaf concentreren. Voor de ongunstigste respectievelijk de gunstigste situatie vindt men dan de in tabel 1.2 weergegeven percentages.

### 1.5.4. Het beoordelen van de voedselconsumptie van een individu.

Al eerder is opgemerkt dat de aanbevelingen zijn opgesteld voor een groep en dat zij in principe niet gelden voor een individu. Als men echter voldoende inzicht heeft in de elementen van waaruit het adequate niveau/gebied van inneming is opgebouwd, kunnen deze afzonderlijke elementen in de praktijk wel nuttig zijn bij het beoordelen van de voedselconsumptie van een individu. Zo zal men op basis van de voedingsstoffeninneming van een individu en de gemiddelde minimumbehoefte en het adequaat niveau van inneming van de categorie waartoe het individu behoort een indruk kunnen krijgen van de kans dat een individu zich in een tekort-situatie zou kunnen bevinden.

Tabel 1.2. Aantal personen bij wie de voorziening (V) waarschijnlijk minder zal zijn dan de individuele behoefte (i) indien 50% van de onderzochte personen een voorziening heeft die beneden het adequate niveau van inneming ligt.

ongunstigste situatie			gunstigste situatie	
n %	kans dat $V < i$	% pers. voor wie het waarschijnlijk is dat: $V < i$	kans dat $V < i$	% pers. voor wie het waarschijnlijk is dat: $V < i$
5	0,50	2,5	0,31	1,6
9	0,31	2,8	0,16	1,4
15	0,16	2,4	0,07	1,1
21	0,07	1,5	0,02	0,4
totaal		9,2		4,5

Bron: (7)

## 1.6. DE NOMENCLATUUR VAN VITAMINES

Met betrekking tot de nomenclatuur van vitamines is in dit advies uitgegaan van de aanbevelingen van het Committee on Nomenclature van de International Union of Nutritional Sciences (8).

## 1.7. DE OPZET VAN HET ADVIES

Ten einde geen onduidelijkheden te laten bestaan over de basis waarop de aanbevelingen berusten wordt per voedingsstof een toelichting gegeven. De opbouw van de verschillende hoofdstukken is zodanig dat eerst in een beknopte inleiding de algemene kenmerken van de voedingsstof zoals nomenclatuur, voorkomen, eigenschappen, fysiologische betekenis, deficiëntieverschijnselen bij de mens en bij dieren voor zover deze relevant zijn voor de mens en de bepaling van de voedingsstoffenstatus worden belicht. Deze paragrafen zijn beperkt van opzet gebleven. Voor meer uitvoerige informatie wordt verwezen naar de bestaande handboeken. Vervolgens wordt een overzicht gegeven van de beschikbare wetenschappelijke informatie over de behoefte van de verschillende leeftijdscategorieën en van de factoren die deze behoefte beïnvloeden. Ook de biologische beschikbaarheid en toxiciteit komen in deze paragrafen aan de orde. Op basis van de bijeengebrachte gegevens wordt tenslotte het adequate niveau/gebied van inneming afgeleid. De geraadpleegde literatuur wordt per voedingsstof gegeven. Tenslotte wordt een overzicht gegeven van de aanbevolen hoeveelheden die zijn berekend op basis van de vastgestelde adequate niveaus/gebieden van inneming. Voor alle voedingsstoffen zijn de hoeveelheden uitgedrukt in hoeveelheden per dag.

Een overzicht van het adequate niveau/gebied van inneming van de verschillende voedingsstoffen is als bijlage in het advies opgenomen.

## **1.8. TOEKOMSTIGE ACTIVITEITEN**

De door de commissie opgestelde aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuurgegevens waarbij de commissie zich niet heeft laten leiden door de aanbevelingen die door andere (inter)nationale organisaties zijn opgesteld. Uiteraard heeft de commissie de wijze waarop die organisaties de wetenschappelijke gegevens hebben geïnterpreteerd wel in haar beschouwingen betrokken. Als gevolg van verschillen in gehanteerde uitgangspunten, verschillen in de wijze van interpreteren van gegevens, specifieke omstandigheden en een aantal niet te objectiveren factoren zijn de aanbevelingen zoals deze door verschillende (inter)nationale organisaties zijn opgesteld niet eenduidig.

In het huidige advies zijn voor een aantal voedingsstoffen aanbevelingen opgesteld waarvoor tot op heden geen Nederlandse normen beschikbaar waren. De commissie geeft in overweging om eveneens in de komende vijf jaar het aantal voedingsstoffen waarvan aanbevelingen voor Nederland zijn opgesteld verder uit te breiden. Hierbij wordt met name gedacht aan jodium, fluor, biotine, panthoëenzuur en niacine. Daarnaast is het volgens de commissie gewenst extra aandacht te besteden aan de invloed van interacties tussen voedingsstoffen op het niveau van de aanbevelingen. Vanzelfsprekend zullen de thans opgestelde aanbevelingen zonedig bijgesteld moeten worden op basis van de wetenschappelijke gegevens die na 1987 beschikbaar zijn gekomen.

## **1.9. LITERATUUR**

1. Commissie Nederlandse voedingsmiddelentabel. Nederlandse voedingsmiddelentabel. 35e druk. 's-Gravenhage: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1987.
2. Commissie Voedingsnormen Voedingsraad. Nota Herbezinning aanbevolen hoeveelheden voor voedingsstoffen. Voeding 1984; 45: 71-4.
3. Roede MJ, Van Wieringen JC. Growth diagrams 1980; Netherlands third nation-wide survey. T Soc Gezondheidsz 1985; 63 suppl: 1-34.
4. National Research Council. Recommended dietary allowances. Washington: National Academy of Sciences, 1980.
5. FAO/WHO. Energy and protein requirements. WHO Techn Rep Series 522. Geneva: WHO, 1973.
6. Appelboom WJM. Lengte en gewichtswaarnemingen in de continue gezondheidsenquête, regionaal gezien, 1981/1984. Maandbericht Gezondheidsstatistiek CBS 1986; 5: 5-13.
7. Waterloo, JC. Uses of recommended intakes. Food Pol 1974; 4: 107.
8. Anoniem. Nomenclature Policy: Generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. J Nutr 1987; 117: 7-14.

# 2. Energie

<b>2.1. INLEIDING</b>	19
<b>2.2. FACTOREN DIE DE ENERGIEBEHOEFTE BEÏNVLOEDEN</b>	19
2.2.1. Lichaamsgewicht en -samenstelling	19
2.2.2. Basaalstofwisseling	20
2.2.3. Groei en lactatie	21
2.2.4. Lichamelijke activiteit	22
2.2.5. Door voedsel geïnduceerde thermogenese	22
<b>2.3. METING VAN HET ENERGIEVERBRUIK</b>	23
2.3.1. Basaalstofwisseling	23
2.3.2. Lichamelijke activiteit	23
<b>2.4. ENERGIEBEHOEFTE</b>	23
2.4.1. Volwassenen	23
2.4.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	25
2.4.3. Zwangerschap en lactatie	27
<b>2.5. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	28
<b>2.6. LITERATUUR</b>	29

*energie*

## 2.1. INLEIDING

Alle levensprocessen vragen energie die, wil het organisme in energetisch evenwicht blijven, in de vorm van voedsel moet worden opgenomen. De voornaamste energiebron voor de meeste levensprocessen zoals biosynthese en spiercontractie is het energierijke adenosinetrifosfaat (ATP). Bij de afbraak van eiwitten, vetten en koolhydraten uit het voedsel komt energie beschikbaar die gedeeltelijk wordt vastgelegd in de vorm van ATP. Daarnaast komt 35% van de energetische waarde van het opgenomen voedsel in de vorm van warmte vrij. Ook bij de omzetting van de macrovoedingsstoffen in lichaamsvet en bij de omzetting in externe arbeid komt een deel van de energetische waarde als warmte vrij. De energetische waarde van koolhydraten bedraagt bij benadering 17 kJ/g, die van vet 38 kJ/g en van eiwit 17 kJ/g. Alcohol heeft een energetische waarde van 29 kJ/g.

De behoefte van een individu aan energie wordt door de FAO/WHO omschreven als het niveau van de energie-inneming dat in evenwicht is met het energieverbruik in een situatie, waarin sprake is van een gewicht en lichaamssamenstelling en een niveau van lichamelijke activiteit die een goede gezondheid op lange termijn waarborgen (1). De energie-inneming dient voor kinderen, zwangere en lacterende vrouwen tevens te voorzien in de energiebehoefte als gevolg van de groei van weefsel of secretie van melk.

De adequate inneming voor energie moet op een andere wijze worden vastgesteld dan de adequate inneming voor de macro- en microvoedingsstoffen, omdat de veiligheidsmarge die bij het vaststellen van de adequate inneming voor macro- en microvoedingsstoffen wordt gehanteerd, bij het vaststellen van de adequate inneming voor energie niet kan worden toegepast. De eventuele overmaat aan opgenomen energie wordt namelijk vastgelegd in de vorm van vetweefsel hetgeen een ongewenste toename van het lichaamsgewicht tot gevolg heeft. Bij het vaststellen van de adequate inneming voor energie wordt uitgegaan van de gemiddelde behoefte van de betreffende categorie (minimumbehoefte). Deze gemiddelde behoefte kan worden geschat op basis van in onderzoek vastgestelde waarden voor de energie-inneming en -verbruik van (groepen) personen die energetisch in balans zijn.

## 2.2. FACTOREN DIE DE ENERGIEBEHOEFTE BEÏNVLOEDEN

### 2.2.1. Lichaamsgewicht en -samenstelling.

Het lichaamsgewicht is de belangrijkste determinant voor de energiebehoefte. Variatie in lichaamsgewicht geeft een aanzienlijk grotere verandering in de energiebehoefte dan de metabole variaties die kunnen optreden in bijvoorbeeld de basaalstofwisseling of de door voedsel geïnduceerde thermogenese. De adequate inneming voor energie wordt in dit advies daarom per kg lichaamsgewicht weergegeven.

Voor het vaststellen van de adequate inneming voor energie is naast het lichaamsgewicht de lichaamssamenstelling van belang. Vanaf de zuigelingenleeftijd tot aan de volwassenheid treedt er een enorme verschuiving op in het aandeel van de verschillende weefsels in het totale lichaamsgewicht. Door het verschil in energiebe-

## *energie*

hoeft van de verschillende weefsels hebben veranderingen in de samenstelling van het lichaam invloed op de totale energiebehoefte. Zo is bij volwassenen het energieverbruik van de lever relatief het hoogst, terwijl bij zuigelingen de hersenen veel energie verbruiken (1). Voorts is de intensiteit van de stofwisseling in het vetweefsel en daarmee het energieverbruik gering, met uitzondering van de stofwisseling van het bruine vetweefsel. Het energieverbruik van het spierweefsel is sterk afhankelijk van de mate van inspanning.

Met het ouder worden neemt het aandeel van de vetmassa in het lichaamsgewicht toe en het aandeel van de spiermassa af. Dit heeft een daling van de energiebehoefte tot gevolg (2). Deze veranderingen treden vooral op na de leeftijd van 40 jaar (2,3,4). De vetvrije massa bij ouderen is ten opzichte van jonge volwassenen verminderd met 15-25% (5).

De veranderingen in de lichaamssamenstelling verklaren vrijwel volledig de veranderingen in de energiebehoefte met de leeftijd.

Om de energiebehoefte te kunnen koppelen aan het handhaven van een goede gezondheid moet worden uitgegaan van een waarde voor lichaamsgewicht en -samenstelling voor de verschillende categorieën, die in relatie staat met een goede gezondheid. Een dergelijke maat voor het lichaamsgewicht en de lichaamssamenstelling is voor het niet-groeiende individu de Quetelet Index (QI):  $\text{gewicht (kg)} \times \text{lengte (m)}^{-2}$ . Deze index blijkt vrijwel onafhankelijk te zijn van de lengte en heeft een duidelijke J-vormige relatie met het risico op sterfte (6). Het gebied waarin dit risico het kleinst is, is het gebied met een QI van 20-25 (7). Voorts blijkt dat de mate van overgewicht invloed heeft op het niveau van bepaalde risico-indicatoren van hart- en vaatziekten en op het ontstaan van bepaalde chronische aandoeningen (6). Uit recente bevindingen kan worden afgeleid dat indien obesitas wordt vastgesteld op jonge leeftijd, obesitas kan worden beschouwd als onafhankelijke risico-indicator voor het ontstaan van hart- en vaatziekten (pers mededeling, Kromhout D).

Voor het groeiende individu is de QI geen goede maat voor de lichaamssamenstelling. De QI neemt namelijk in deze situatie toe, terwijl het percentage lichaamsvet gelijk blijft. Dit wordt veroorzaakt door de sterke verandering in de lichaamslengte in deze levensfase. Als maat voor de lichaamssamenstelling voor kinderen wordt daarom gebruik gemaakt van het percentage lichaamsvet (8).

### **2.2.2. Basaalstofwisseling.**

De basaalstofwisseling (BSW) is gedefinieerd als de som van de minimum-activiteiten van alle lichaamscellen in een evenwichtssituatie onder gecontroleerde omstandigheden en wordt meestal uitgedrukt als hoeveelheid warmteproductie of zuurstofconsumptie per eenheid van lichaamsgewicht (9).

Door Schofield zijn de uit verschillende onderzoeken beschikbare gegevens van de basaalstofwisseling nader geanalyseerd. Dit betreft ca. 7.000 technisch aanvaardbare metingen bij individuen van beide seksen en alle leeftijden (10). In tabel 2.1 zijn de regressievergelijkingen voor het schatten van de energiebehoefte voor de basaalstofwisseling weergegeven, die op basis van deze analyse zijn opgesteld voor de verschillende leeftijdscategorieën. Uit deze analyse blijkt dat een lineaire regressie-



vergelijking op basis van het gewicht voor de leeftijdscategorieën tot 18 jaar de nauwkeurigste schatting van de energiebehoefte voor de basaalstofwisseling geeft. Voor de categorieën boven de 18 jaar is de voorspellende waarde van deze regressievergelijking wat minder groot.

De basaalstofwisseling kan worden beïnvloed door factoren zoals omgevingstemperatuur en chronische veranderingen in voedselopneming (honger), voorzover er sprake is van een extreme situatie. De hierbij optredende verandering in de basaalstofwisseling wordt in de literatuur de adaptieve thermogenese genoemd. Over de betekenis van deze vorm van thermogenese voor de mens is weinig bekend. Veranderingen in de activiteit van het sympatische zenuwstelsel en het intermediaire metabolisme zouden hierbij een rol spelen (11). In het algemeen wordt aangenomen, dat de adaptieve thermogenese de totale energiebehoefte voor maximaal 10-15% kan beïnvloeden.

### 2.2.3. Groei en lactatie.

De energiebehoefte voor groei is gelijk aan de hoeveelheid energie die wordt vastgelegd in nieuw gevormd weefsel en de energie die nodig is voor de synthese van dit weefsel.

Voor zuigelingen en zwangeren is de hoeveelheid energie die nodig is voor groei, aanzienlijk. Voor zuigelingen wordt in het algemeen een gemiddelde waarde van ca. 20 kJ/g weefsel aangehouden (1). Voor zwangeren wordt een hogere waarde aangehouden (ca. 30 kJ/g weefsel), omdat ten opzichte van zuigelingen relatief meer vet wordt vastgelegd.

Bij kinderen en adolescenten is de groeisnelheid relatief langzaam in vergelijking met die van zuigelingen. De voor groei benodigde hoeveelheid energie maakt bij kinderen en adolescenten (ook tijdens de groeispurt) slechts een te verwaarlozen deel uit van de totale energiebehoefte. Bij het vaststellen van de aanbevolen hoeveelheden voor energie heeft hiermee bij deze categorieën dan ook geen rekening te worden gehouden.

Tabel 2.1. Regressievergelijkingen voor het schatten van de energiebehoefte voor de basaalstofwisseling (BSW) in MJ per 24 uur uit het lichaamsgewicht (G).

	n <sup>1)</sup>	r <sup>2)</sup>	s.e. <sup>3)</sup>
<b>&lt; 3 jaar</b>			
m BSW = 0,249 G <sup>4)</sup> + 0,127	162	0,95	0,2925
v BSW = 0,244 G + 0,130	137	0,96	0,2456
<b>3 tot 10 jaar</b>			
m BSW = 0,095 G + 2,110	338	0,83	0,2803
v BSW = 0,085 G + 2,033	413	0,81	0,2924
<b>10 tot 18 jaar</b>			
m BSW = 0,074 G + 2,754	734	0,93	0,4404
v BSW = 0,056 G + 2,898	575	0,80	0,4661
<b>18 tot 30 jaar</b>			
m BSW = 0,063 G + 2,896	2879	0,65	0,6407
v BSW = 0,062 G + 2,036	829	0,73	0,4967
<b>30 tot 60 jaar</b>			
m BSW = 0,048 G + 3,653	646	0,60	0,6997
v BSW = 0,034 G + 3,538	372	0,68	0,4653
<b>&gt; 60 jaar</b>			
m BSW = 0,049 G + 2,459	50	0,71	0,6865
v BSW = 0,038 G + 2,755	38	0,68	0,4511

1) n = steekproefomvang.

2) r = multipele correlatiecoëfficiënt.

3) s.e. = standaardfout.

4) G = gewicht in kg.

Bron: (10)

## energie

Voor lacterende dieren wordt de extra energiebehoefte bepaald door de hoeveelheid energie die nodig is voor de melkproductie en de energie die in de melk wordt vastgelegd.

### 2.2.4. Lichamelijke activiteit.

Lichamelijke activiteit kost energie. Afhankelijk van de mate van lichamelijke inspanning kan deze hoeveelheid oplopen tot 10-15 maal de basaalstofwisseling. Er bestaat tussen individuen een grote spreiding in energieverbruik als gevolg van verschillen in het lichamelijke activiteitenpatroon. Het is daarom noodzakelijk tot een goede definiëring van het activiteitenpatroon te komen.

Daartoe moet eerst het energieverbruik van een aantal niveaus van inspanning worden bepaald (zie tabel 2.2) (12). Door de commissie zijn vervolgens een aantal 24-uurs activiteitenpatronen gedefiniëerd, waarbij de toename van het energieverbruik ten opzichte van de basaalstofwisseling is berekend (zie tabel 2.3).

Tabel 2.2. Energieverbruik van 20-30 jarigen voor verschillende niveaus van inspanning per kg lichaamsgewicht per uur.

niveau van inspanning	x basaalstofwisseling	kJ/kg/uur	
		man	vrouw
A. basaalstofwisseling	1,0	4,2	3,9
B. zeer geringe inspanning	1,3	5,5	5,1
C. geringe inspanning	1,9	8,0	7,4
D. matige inspanning	4,8	20,2	18,7
E. grote inspanning	7,1	29,8	27,7

Bron: (12)

Tabel 2.3. Definiëring activiteitenpatroon en factor waarmee het energieverbruik ten opzichte van de basaalstofwisseling toeneemt.

activiteitenpatroon	type inspanning <sup>1)</sup> (uren)					x basaalstofwisseling
	A	B	C	D	E	
zeer gering actief	8	11	5	0	0	1,3
gering actief	8	10	5	1	0	1,5
matig actief	8	8	5	3	0	1,8
zeer actief	8	8	4	2	2	2,1

1) zie tabel 2.2.

### 2.2.5. Door voedsel geïnduceerde thermogenese.

De door voedsel geïnduceerde thermogenese is gelijk aan de toename van het energieverbruik door opname, absorptie en verwerking (onder andere opslag) van voedsel. In de praktijk wordt dit verbruik vastgesteld door gedurende 3 à 4 uur na het nuttigen van de maaltijd het extra energieverbruik te meten ten opzichte van de rustwaarde voor de maaltijd.

In het algemeen valt het extra energieverbruik als gevolg van de door voedsel geïnduceerde thermogenese binnen de voor de basaalstofwisseling aangegeven verhoging in het geval van zeer geringe lichamelijke activiteit (zie tabel 2.3). De door voedsel geïnduceerde thermogenese wordt ook wel dynamische werking genoemd.

## **2.3. METING VAN HET ENERGIEVERBRUIK**

### **2.3.1. Basaalstofwisseling.**

De basaalstofwisseling wordt gemeten in de ochtenduren direct na het ontwaken, terwijl de proefpersoon ten minste 8 uur niet heeft gegeten. De voeding van de voorafgaande 24 uur moet evenwichtig zijn ten aanzien van de voedingsstoffen. De meting vindt liggend plaats bij een thermoneutrale temperatuur en in een rustige omgeving.

De hoeveelheid energie die nodig is voor de basaalstofwisseling wordt in de praktijk vaak benaderd door het energieverbruik gedurende de slaap te meten. In het algemeen is het energieverbruik in deze situatie 5% lager dan in de situatie direct na het ontwaken (13).

### **2.3.2. Lichamelijke activiteit.**

Om de hoeveelheid energie die nodig is voor lichamelijke activiteit vast te stellen moeten de duur en de intensiteit waarmee een bepaalde activiteit wordt uitgevoerd, worden gemeten. Er is een aantal overzichtsartikelen verschenen over de verschillende meetmethoden die worden gebruikt voor het vaststellen van de lichamelijke activiteit, zowel bij volwassenen als bij kinderen (14,15,16). Een belangrijk punt van kritiek op de meeste meetmethoden is het feit, dat de gebruikelijke lichamelijke activiteit tijdens de proefperiode wordt beïnvloed door de meting. Hierdoor zijn geen betrouwbare onderzoeksgegevens over het energieverbruik tijdens lichamelijke activiteit beschikbaar.

De enige techniek waarbij de genoemde beïnvloeding niet plaatsvindt, is de zogenaamde dubbelgemerkte watermethode (17). Deze methode is recent weer in de belangstelling komen te staan (18,19). Het energieverbruik kan met behulp van deze methode over een langere periode, namelijk 10-15 dagen, betrouwbaar worden gemeten. Verwacht mag worden dat de komende jaren gegevens beschikbaar zullen komen die met behulp van deze methode zijn verzameld.

## **2.4. ENERGIEBEHOEFTE**

### **2.4.1. Volwassenen.**

#### *Lichaamsgewicht en -samenstelling.*

Als normaal gebied voor lichaamsgewicht en -samenstelling, uitgedrukt als QI, wordt een QI van 20-25 aangehouden (zie §2.2.1.). Deze waarde komt globaal overeen met een percentage lichaamsvet van 12-20 voor mannen en 20-30 voor vrouwen.

In tabel 2.4 zijn zowel voor een QI van 20 als voor een QI van 25 voor een aantal lengtematen de bijbehorende gewichten berekend.

**Basaalstofwisseling.**

De energiebehoefte voor de basaalstofwisseling kan worden berekend met behulp van de regressievergelijkingen zoals weergegeven in tabel 2.1. De berekende waarden zijn opgenomen in tabel 2.5.

De daling van de basaalstofwisseling, die vanaf ca. 30 jaar optreedt, is zeer geleidelijk. Het verschil in basaalstofwisseling tussen mannen en vrouwen neemt daarbij met het stijgen van de leeftijd af. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door het feit, dat het verschil in percentage lichaamsvet tussen mannen en vrouwen met het ouder worden kleiner wordt. Schofield berekende een vermindering van de basaalstofwisseling tijdens drie decaden vanaf het dertigste jaar voor mannen en vrouwen van respectievelijk 2,2% en 2,1% per decade (10). Voor de leeftijd boven de 60 jaar kon door de auteur de vermindering per decade niet worden berekend, omdat het aantal proefpersonen in dit leeftijdstraject te klein was voor uitsplitsing per decade.

**Tabel 2.4. Grenzen van het normale gewichtstraject voor volwassenen tot 55 jaar bij gegeven lengte, gebaseerd op QI = 20 en 25.**

lengte m	gewicht	gewicht
	kg QI=20	kg QI=25
1,45	42,1	52,7
1,50	45,0	56,3
1,55	48,1	60,1
1,60	51,2	64,0
1,65	54,5	68,1
1,70	57,8	72,3
1,75	61,3	76,6
1,80	64,8	81,0
1,85	68,5	85,6
1,90	72,2	90,3
1,95	76,1	95,1
2,00	80,0	100,0

**Tabel 2.5. Gemiddeld energieverbruik van mannen en vrouwen bij verschillende niveaus van lichamelijke activiteit per kg lichaamsgewicht per dag.**

activiteitenpatroon	energieverbruik kJ/kg per dag			
	20-30 jr	31-50 jr	51-65 jr	>65 jr
<b>man</b>				
A. basaalstofwisseling <sup>1)</sup>	101	97	90	84
B. zeer gering actief	131	126	117	109
C. gering actief	151	146	135	126
D. matig actief	181	175	162	151
E. zeer actief	212	204	189	-
<b>vrouw</b>				
A. basaalstofwisseling <sup>1)</sup>	93	88	84	80
B. zeer gering actief	122	114	109	104
C. gering actief	140	132	126	120
D. matig actief	168	158	151	144
E. zeer actief	197	185	-	-

1) berekend naar (10).

**Schatting van de energiebehoefte inclusief de energie nodig voor lichamelijke activiteit.**

Uitgaande van de basaalstofwisseling kan het energieverbruik per 24 uur in samenhang met het activiteitenpatroon worden berekend door het totale energieverbruik uit te drukken als factor van de basaalstofwisseling (zie tabel 2.3). In tabel 2.5 is voor verschillende leeftijdsklassen het gemiddelde energieverbruik van mannen en vrouwen bij verschillende niveaus van lichamelijke activiteit berekend.

In het algemeen kan worden gesteld dat het activiteitenpatroon van de gemiddelde volwassene wordt gekenmerkt door een geringe mate van lichamelijke activiteit. Bepaalde categorieën echter, bijvoorbeeld sporters, hebben een activiteitenpatroon waarin perioden met een grote mate van lichamelijke inspanning voorkomen. Door

deze extra zware lichamelijke inspanning kan de energiebehoefte met 20-30 kJ/kg lichaamsgewicht/uur zijn verhoogd.

## 2.4.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.

### *Lichaamsgewicht en -samenstelling.*

Gedurende het eerste halfjaar wordt een niet onbelangrijk deel van de met het voedsel opgenomen energie als vet gestapeld, waardoor het percentage lichaamsvet bij de zuigeling van ca. 15 tot ca. 25% stijgt. In het tweede halfjaar blijft het percentage lichaamsvet meestal nog hoog om op de kleuterleeftijd met de toeneming van de lichamelijke activiteit weer tot 12-16% te dalen. De kleuter verbruikt in deze periode van toenemende activiteit de eerder opgebouwde vetreserves. Er treedt in deze periode dus geen verhoging van de energiebehoefte op, maar zelfs een lichte daling als gevolg van de veel tragere groei en de geringe neiging tot vetafzetting.

Vanaf de leeftijd van 4 jaar treedt er bij jongens geen duidelijke verandering in percentage lichaamsvet meer op. Dit percentage varieert van 12 tot 15 op basis van de som van vier huidplooidikten. Tijdens de puberale groeispuurt (vanaf ca. 12 jaar) is er een lichte daling van het percentage lichaamsvet te constateren. Meisjes hebben in de leeftijd van 4-10 jaar al een hoger percentage lichaamsvet dan jongens, namelijk tussen de 15-20% (20). Vanaf de puberteit is er een stijging te constateren tot 20-25% vetmassa op jong volwassen leeftijd (8,21).

### *Basaalstofwisseling en groei.*

Over de hoogte van de basaalstofwisseling van het groeiende individu zijn, in vergelijking met die van de volwassene, minder gegevens beschikbaar.

Op basis van de regressievergelijkingen die zijn opgesteld door Schofield (zie tabel 2.1) is de energiebehoefte voor de basaalstofwisseling voor verschillende leeftijdscategorieën berekend (zie tabel 2.6). De waarden laten zien dat er tijdens de groeifase, na een geringe stijging, een aanzienlijke daling in de basaalstofwisseling optreedt. Deze daling verloopt zeer geleidelijk.

**Tabel 2.6. Basaalstofwisseling in kJ per kg lichaamsgewicht per dag.**

leeftijd jr	jongens	meisjes
0-½	227	221
½-1	234	229
1-4	240	235
4-7	198	184
7-10	170	157
10-13	146	139
13-16	125	110
16-19	115	105
19-22	103	96

In het eerste halfjaar bedraagt de groeisnelheid gemiddeld ca. 4 g per kg lichaamsgewicht/dag. Voor de vorming van de 4 g nieuw weefsel is 4 x ca. 20 kJ = ca. 80 kJ nodig (zie §2.2.2.). Voor basaalstofwisseling en groei is dus samen 224 + 80 kJ = 304 kJ/kg lichaamsgewicht/dag nodig. In het tweede halfjaar is de groeisnelheid gedaald tot gemiddeld ca. 1,5 g/kg lichaamsgewicht/dag. Voor de vorming van nieuw weefsel is dan ca. 30 kJ/kg lichaamsgewicht/dag nodig.

Op de leeftijd van twee jaar is de groeisnelheid zo gering (0,3 g/kg lichaamsgewicht/dag) dat hiervoor nauwelijks extra energie nodig is.

*Schatting van de energiebehoefte inclusief de energie nodig voor lichamelijke activiteit.*

Het uitgangspunt voor het vaststellen van de adequate inneming voor energie voor de zuigeling is de situatie waarin de zuigeling zich bij een optimaal samengestelde voeding normaal ontwikkelt. Voor de zuigeling die in het eerste levenshalfjaar uitsluitend met moedermelk wordt gevoed, kan de energetische waarde van de opgenomen voeding op eenvoudige wijze worden bepaald (22). De voedselopneming op deze leeftijd ligt gemiddeld op 800 ml zuigelingenvoeding per dag, ofwel op ca. 420 kJ/kg lichaamsgewicht per 24 uur. De verschillen tussen jongens en meisjes zijn in dit kader zo klein, dat volgens de commissie met deze verschillen geen rekening behoeft te worden gehouden.

De energiebehoefte voor basaalstofwisseling en groei samen was berekend op 304 kJ/kg lichaamsgewicht per dag, zodat voor lichamelijke activiteit ca. 106 kJ/kg lichaamsgewicht/dag beschikbaar is. Het energieverbruik voor lichamelijke activiteit bij de zuigeling verhoogt de energiebehoefte ten opzichte van de basaalstofwisseling met een factor van ca. 1,5.

In het tweede halfjaar heeft de zuigeling voor groei gemiddeld ca. 50 kJ minder energie per kg lichaamsgewicht per dag nodig dan in het eerste halfjaar. De energiebehoefte voor lichamelijke activiteit zal in deze periode hoger liggen dan in het eerste halfjaar. De commissie schat op grond hiervan dat de totale energiebehoefte in het tweede halfjaar 400 kJ/kg lichaamsgewicht/dag zal bedragen.

Voor kinderen kan evenals voor volwassenen het totale energieverbruik, afhankelijk van de mate van lichamelijke activiteit, worden weergegeven als factor van de hoeveelheid energie die nodig is voor de basaalstofwisseling. De energiebehoefte voor groei kan vanaf de leeftijd van 1 jaar worden verwaarloosd.

Op de kinderleeftijd varieert de mate van lichamelijke activiteit sterk van individu tot individu. Bij jongens is de activiteit gewoonlijk hoog, doch de schommelingen per individu zijn groot. Bij meisjes is de mate van activiteit en daarmee de energiebehoefte geringer dan bij jongens.

De gegevens over de omvang van de dagelijkse lichamelijke activiteit zijn schaars. De beschikbare gegevens over 24-uurs energieverbruik zijn geme-

ten met behulp van de hartfrequentiemethode (16). Deze gegevens zijn in feite onvoldoende betrouwbaar om de energiebehoefte van kinderen op te baseren. De energiebehoefte is door de commissie daarom mede afgeleid uit de energie-inneming.

Tabel 2.7. *Energieverbruik en energie-inneming bij jongens en meisjes.*

leeftijd jr	ref.	jongens		meisjes	
		energie- verbruik MJ	energie- inneming MJ	energie- verbruik MJ	energie- inneming MJ
6	(24)	7,4	7,5	6,8	6,8
	(1)		7,4		7,1
8	(24)	8,5	8,4	7,6	7,4
	(1)		8,2		7,6
10	(24)	9,5	8,5	8,5	7,4
	(1)		8,7		7,6
12	(24)	10,1	9,8	9,7	10,0
	(1)		9,6		8,5
14	(22)	10,6	12,3	10,0	9,6
	(1)		9,7		8,4
16	(22)	11,1	12,8	10,2	9,4
	(1)		10,1		8,7

In tabel 2.7 is een overzicht gegeven van het gemiddelde energieverbruik en de energie-inneming die in onderzoek bij verschillende groepen Nederlandse kinderen in de leeftijd vanaf 6 jaar zijn vastgesteld (21,23). Voorts zijn in deze tabel door de FAO/WHO gerefereerde waarden van de energie-inneming van groepen kinderen opgenomen (1). Analyse van deze gegevens laat zien dat het energieverbruik en de energie-inneming bij meisjes in deze leeftijdscategorieën gemiddeld 0,5-1,0 MJ lager liggen dan die bij jongens. Deze verschillen zijn ongeveer gelijk aan de verschillen in de basaalstofwisseling tussen jongens en meisjes berekend op basis van de in tabel 2.2 weergegeven regressievergelijkingen. Op grond hiervan kan de gemiddelde totale energiebehoefte voor deze leeftijdsgroepen globaal worden uitgedrukt als factor van de basaalstofwisseling (tabel 2.8). De factoren, berekend op basis van het energieverbruik, stemmen voor jongens en meisjes goed overeen en variëren van 1,8-1,9 op 6-10 jarige leeftijd en van 1,6-1,7 op 12-16 jarige leeftijd. De factoren die zijn berekend op basis van de energieinneming wijken vanaf de leeftijd van 10 jaar af van de genoemde factoren. Dit is bij meisjes sterker het geval dan bij jongens. Een verklaring voor deze afwijking kan niet worden gegeven.

Tabel 2.8. De factor waarmee de basaalstofwisseling moet worden verhoogd om de gemiddelde energiebehoefte te berekenen<sup>1)</sup>.

leeftijd jr	jongens		meisjes	
	energie- verbruik MJ	energie- inneming MJ	energie- verbruik MJ	energie- inneming MJ
6	1,8	1,9	1,8	1,9
8	1,9	1,8	1,8	1,8
10	1,8	1,6	1,7	1,6
12	1,7	1,6	1,7	1,5
14	1,7	1,6	1,7	1,4
16	1,6	1,5	1,7	1,5

1) De factor is berekend op basis van het energieverbruik en de energie-inneming zoals vermeld in tabel 2.7, de waarden voor de basaalstofwisseling uit tabel 2.6 en de werkelijk gemeten lichaamsgewichten (1,21,23).

Voor de leeftijd tot 6 jaar zijn geen gegevens beschikbaar. Op grond van de toename in lichamelijke activiteit is de commissie van mening dat de gemiddelde energiebehoefte op de leeftijd van 1-4 jaar kan worden geschat op 1,6 x basaalstofwisseling. Hierbij wordt geëxtrapoleerd tussen de berekende waarde van de zuigeling (1,5) en de gemeten waarde van de 6-jarigen (1,8). Voor de 4 en 5-jarigen kan de factor op 1,8 worden aangehouden en voor de leeftijdsgroep van 16-22 op 1,6. Deze factoren mogen alleen worden gehanteerd indien er sprake is van matige lichamelijke activiteit. Met behulp van deze factoren kan vanuit de energiebehoefte voor de basaalstofwisseling (zie tabel 2.6) de totale energiebehoefte worden berekend.

#### 2.4.3. Zwangerschap en lactatie.

Gedurende de zwangerschap is de basaalstofwisseling verhoogd (24). Dit is vooral het geval in de tweede helft van de zwangerschap. In deze periode vindt namelijk de belangrijkste toename van weefsel plaats. In een onderzoek bij Nederlandse vrouwen is vastgesteld dat de basaalstofwisseling toeneemt van 6,1 MJ/dag, in de periode voorafgaand aan de zwangerschap, naar 7,3 MJ/dag in de 36e week van de zwangerschap (25). Voorts wordt tijdens de zwangerschap een vetreserve aangelegd, waarvan de grootte in hetzelfde onderzoek is berekend op ca. 2 kg. Door Hytten is berekend dat de extra energiebehoefte voor één zwangerschap ca. 335 MJ bedraagt. Hierbij wordt echter uitgegaan van de aanleg van een vetreserve van 3,4 kg (26). Worden in het model van Hytten de gegevens van het onderzoek

## *energie*

bij Nederlandse vrouwen ingebracht dan is het resultaat van de berekening een extra energiebehoefte van 287 MJ voor één zwangerschap. Dit komt overeen met ca. 1 MJ/dag.

In zijn berekeningen heeft Hytten geen rekening gehouden met veranderingen in de lichamelijke activiteit tijdens de zwangerschap. Uit onderzoek is gebleken dat vooral in het tweede semester van de zwangerschap de lichamelijke activiteit vermindert, waardoor de verhoging van de energiebehoefte als gevolg van de zwangerschap gedeeltelijk wordt gecompenseerd. De verlaging van de energiebehoefte als gevolg van een vermindering van de lichamelijke activiteit wordt geschat op 126-147 MJ voor de gehele zwangerschap (25). Op grond hiervan is de commissie van mening dat de berekende extra behoefte van 1 MJ/dag kan worden verminderd met 0,4 MJ/dag waardoor de extra energiebehoefte tijdens de zwangerschap 0,6 MJ/dag bedraagt.

Er zijn geen aanwijzingen dat de basaalstofwisseling tijdens de lactatieperiode is verhoogd. Hierbij moet worden opgemerkt, dat de beschikbare gegevens schaars zijn. Tijdens de lactatie is de extra energiebehoefte gelijk aan de som van de energetische waarde van de melk en de energie die nodig is voor de produktie ervan. In het rapport van de WHO over moedermelk wordt een gemiddelde energetische waarde van 2,9 kJ/ml moedermelk vermeld (27). Bij de omzetting van voedingsstoffen naar melk komt naar algemeen wordt geschat 20% vrij als warmte (conversiefactor van 80%). Uitgaande van een produktie van 800 ml moedermelk per dag betekent dit een extra energiebehoefte van  $800 \times 2,9 \times 100/80$  KJ/dag = 2,9 MJ/dag.

Zoogt de vrouw haar kind gedurende 6 maanden (180 dagen) dan bedraagt de extra behoefte aan energie 522 MJ. Fysiologisch gezien ligt het voor de hand, dat zij gedurende deze tijd de opgebouwde vetreserves van ca. 2 kg zal benutten. Dit brengt de extra behoefte terug met 76 MJ tot 446 MJ, hetgeen overeenkomt met een extra energiebehoefte tijdens de lactatieperiode van 2,5 MJ/dag.

## **2.5. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

Voor het vaststellen van de adequate inneming voor energie wordt voor alle leeftijdscategorieën uitgegaan van de hoeveelheid energie die nodig is voor de basaalstofwisseling. Deze hoeveelheid wordt per categorie verhoogd met de hoeveelheid energie die nodig is voor specifieke aspecten. Dit betreffen de volgende aspecten, die in §2.4. nader werden toegelicht:

- \* Volwassenen (vanaf 22 jaar): de hoeveelheid energie, die nodig is voor geringe lichamelijke activiteit.
- \* Zuigelingen: de hoeveelheid energie, die nodig is voor groei en lichamelijke activiteit.
- \* Kinderen en adolescenten (t/m 21 jaar): de hoeveelheid energie, die nodig is voor matige lichamelijke activiteit.
- \* Zwangeren: de hoeveelheid energie, die nodig is voor groei en voor geringe lichamelijke activiteit.
- \* Zogenden: de hoeveelheid energie, die nodig is voor de produktie van 800 ml moedermelk en voor geringe lichamelijke activiteit.



De adequate niveaus voor energie-inneming, die met behulp van de in §2.4. gegeven factoren kunnen worden berekend, zijn opgenomen in tabel 2.9.

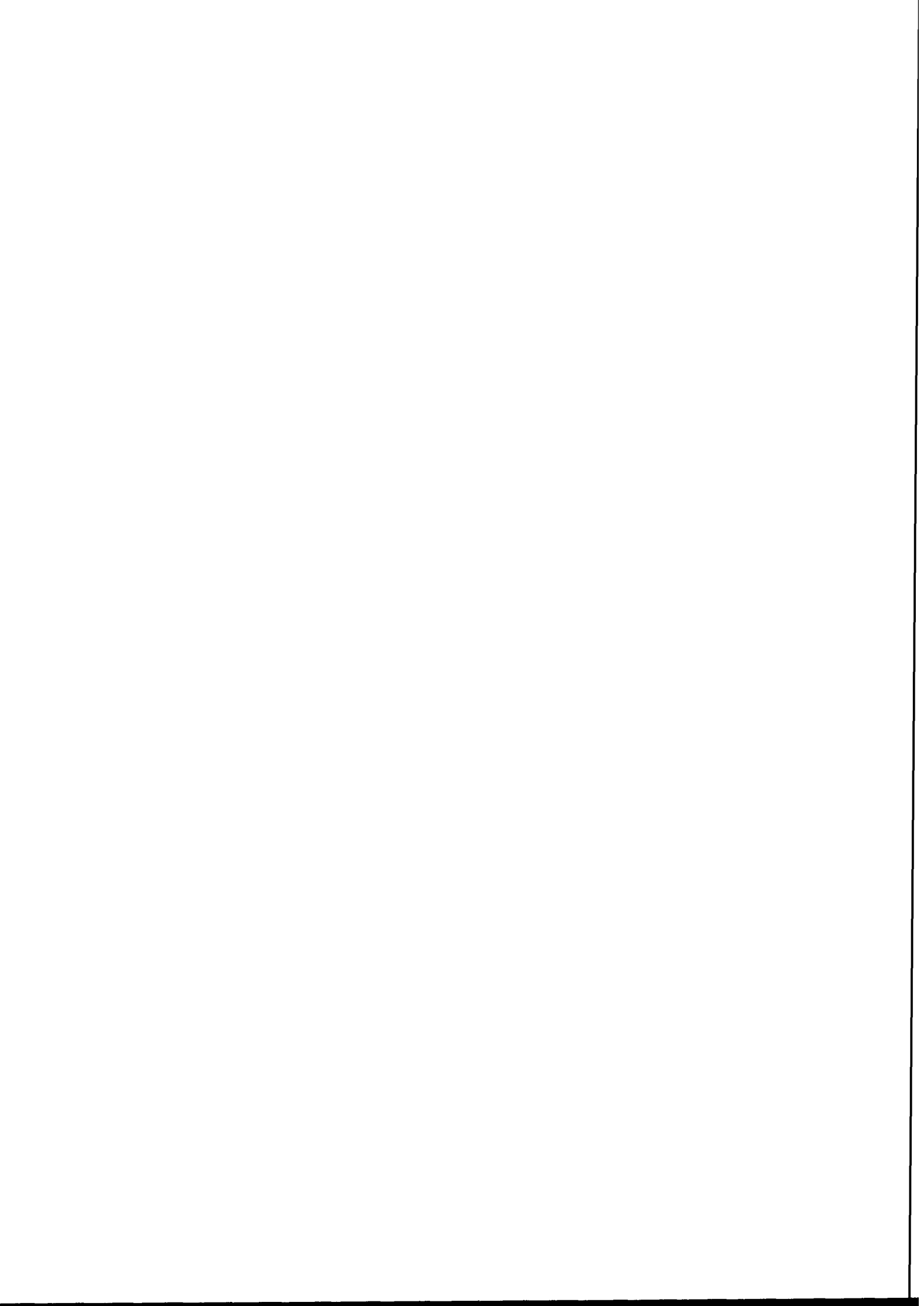
Tabel 2.9. Adequaat niveau van Inneming voor energie per dag per kg lichaamsgewicht.

## 2.6. LITERATUUR

1. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. WHO Techn Rep Series 724. Geneva: WHO, 1985.
2. Burmeister W, Bingert A. Die quantitativen Veränderungen der menschlichen Zellmasse zwischen dem 8. und 90. Lebensjahr. *Klin Wschr* 1967; 45: 409-16.
3. Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age some longitudinal observations. *Metabolism* 1970; 19: 653-63.
4. Allen TH, Anderson EC, Langham WH. Total body potassium and gross body composition in relation to age. *J Gerontol* 1960; 15: 348-57.
5. Calloway D, Zanni E. Energy regulation and energy expenditure of elderly men. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2088-92.
6. Gezondheidsraad. Adviesinzake adipositas. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1984.
7. Garrow JS. Indices of adiposity. *Nutr Abstr Rev* 1983; 53: 697-708.
8. Saris WHM, et al. Referentiewaarden voor maximaal en submaximaal prestatievermogen. Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1987.
9. Bray GA, Atkinson RC. Factors affecting basal metabolic rate. *Prog Fd Nutr* 1977; 2: 385-403.
10. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Human Nutr: Clin Nutr* 1985; 39C, suppl.1: 5-41.
11. Horton ES. Introduction: an overview of the assessment and regulation of energy balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 972-7.
12. Durnin JVGA, Passmore R. Energy work and leisure. London: Heinemanbooks, 1967.
13. Goldberg GR, et al. Overnight and basal metabolic rates in men and women. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42: 137-144.
14. Lange Andersen L, et al. Habitual physical activity and health. *WHO Reg Publ* 1978: Eur Ser 6.
15. Laporte RE, Montoye HJ, Caspersen CJ. Assessment of physical activity in epidemiologic research: problems and prospect. *Publ Health Rep* 1985; 100: 131-46.
16. Saris WHM. Habitual physical activity in children. *Methodology and findings in health and disease. Med Sci Sports Exerc* 1986; 18: 253-63.
17. Lifson N, Gordon GB, McClintoch R. Measurement of total carbon dioxide production by means of D218O. *J Appl Physiol* 1955; 7: 704-10.
18. Schoeller DA. Energy expenditure from doubly labelled water. Some fundamental considerations in humans. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 999-1005.
19. Prentice AM, Black AE, Coward WA. High levels of energy expenditure in obese women. *Br Med J* 1986; 292: 893-987.
20. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness. *Br J Nutr* 1974; 32: 77.
21. Kemper HCG. Growth health and fitness of teenagers. *Medicine and Sport Science*, vol 20. Basel: Karger, 1985.
22. Fomon SJ. Body composition of the male reference infant during the first year of life. *Pediatrics* 1967; 40: 863-70.
23. Saris WHM, et al. Changes in physical activity of children aged 6 to 12 years. In: Rutenfranz J, ed. *Children and exercise. Human Kinetics Publ*, 1986: 121-30.
24. Seitchik J. Body composition and energy expenditure during rest and work in pregnancy. *Am J Obst Gyneac* 1967; 97: 701-71.
25. Van Raaij JMA, et al. Energy requirements of pregnancy in the Netherlands. *The Lancet* 1987; ii: 953-5.
26. Hytten FE. Nutrition. In: Hytten FE, Chamberlain G, eds. *Clinical Physiology in obstetrics*. Oxford: Blackwell Scientific Publ 1980: 163-92.
27. WHO. The quantity and quality of breast milk: Report of the WHO collaborative study on breast-feeding, Geneva: WHO, 1985.

categorie/ leeftijd jr	kJ/kg
zuigelingen	
0-½	420 <sup>1)</sup>
½-1	400
jongens	
1-4	385
4-7	354
7-10	300
10-13	250
13-16	205
16-19	185
meisjes	
1-4	370
4-7	325
7-10	275
10-13	225
13-16	185
16-19	175
mannen	
19-22	170
22-50	148
50-65	135
>65	126
vrouwen	
19-22	155
22-50	134
50-65	126
>65	120
zwangeren	+ 0,6 <sup>2)</sup>
zogenden	+ 2,5 <sup>2)</sup>

- 1) Voor zuigelingen die niet worden gevoed met moedermelk.
- 2) MJ per dag.



# 3. Eiwit

<b>3.1. INLEIDING</b>	<b>33</b>
3.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	33
3.1.2. Fysiologische betekenis	33
3.1.3. Deficiëntieverschijnselen	34
3.1.4. Bepaling van de eitwitstatus	34
<b>3.2. EIWITBEHOEFTE</b>	<b>34</b>
3.2.1. Inleiding	34
3.2.2. Volwassenen	35
3.2.3. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	36
3.2.4. Zwangerschap en lactatie	37
3.2.5. Factoren die de behoefte aan eiwit beïnvloeden	37
3.2.6. Biologische beschikbaarheid	37
3.2.7. Toxiciteit	38
<b>3.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	<b>39</b>
3.3.1. Minimumbehoefte	39
3.3.2. Adequaat niveau van inneming	41
<b>3.4. LITERATUUR</b>	<b>41</b>

*eiwit*

### 3.1. INLEIDING

#### 3.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Eiwitten zijn opgebouwd uit aminozuren. Afhankelijk van de samenstelling van de restgroep hebben aminozuren neutrale, basische of zure eigenschappen, hetgeen van belang is voor de chemische eigenschappen van het eiwit waarvan zij een bestanddeel zijn. Voor meer informatie over deze chemische eigenschappen wordt verwezen naar handboeken over eiwitchemie.

De meeste voedingsmiddelen bevatten eiwitten, zodat de eiwitvoorziening niet afhankelijk is van enkele produktgroepen. De groepen voedingsmiddelen in de gebruikelijke Nederlandse voeding, die de belangrijkste bijdrage leveren aan de eiwitvoorziening zijn brood en granen, melk en melkprodukten en vlees en vleeswaren.

#### 3.1.2. Fysiologische betekenis.

Eiwit is één van de bestanddelen waaruit levende organismen zijn opgebouwd. Het is van betekenis voor vrijwel alle levensprocessen. Eiwitten kunnen in het lichaam specifieke functies vervullen zoals bindingsfuncties, transportfuncties, enzymwerking, hormoon- en receptorfuncties en antistofwerking.

De lichaamseiwitten zijn opgebouwd uit een twintigtal aminozuren. De mens is, evenals de meeste dieren, niet in staat aminozuren op te bouwen. Wel kan het lichaam bepaalde aminozuren door transaminering in andere aminozuren omzetten. Bij dit proces spelen bepaalde vitamines een rol als co-factor (onder andere vitamine B<sub>6</sub>). De aminozuren die niet door transaminering uit andere aminozuren kunnen worden gevormd, moeten met het voedsel worden opgenomen en worden daarom essentiële aminozuren genoemd. Voor de mens bedraagt het aantal essentiële aminozuren 8 (valine, leucine, isoleucine, threonine, lysine, fenylalanine, tryptofaan en methionine). Daarnaast is histidine essentieel voor de zuigeling en zijn er aanwijzingen dat dit aminozuur eveneens essentieel zou zijn voor volwassenen. Voor prematuren is cystine eveneens een essentieel aminozuur.

De aminozuuropbouw van de verschillende lichaamseiwitten is soort-specifiek. Dit houdt in dat ieder eiwit dat met het voedsel wordt ingenomen eerst in aminozuren moet worden gesplitst, waaruit vervolgens lichaamseigen eiwitten worden gesynthetiseerd.

De verschillende eiwitten in het lichaam worden voortdurend afgebroken en weer opgebouwd. Voor sommige eiwitten duurt deze *turnover* enkele uren, voor anderen enkele maanden. Bij deze afbraak- en opbouwprocessen gaat een bepaalde hoeveelheid van de aminozuren verloren. Voorts treden er regelmatig eiwit- en/of aminozuurverliezen op met huidafschilfering, haar, zweet, urine en feces. De hoeveelheid aminozuren die verloren is gegaan, moet worden aangevuld door met het voedsel ingenomen eiwitten of door transaminering van bepaalde aminozuren.

### **3.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

Met betrekking tot de ontwikkeling van een eiwittekort is het groeiende individu het meest kwetsbaar. Een licht tekort aan eiwit veroorzaakt weinig directe verschijnselen. Gezien de vele biochemische functies van eiwitten zal er bij een ernstig eiwittekort sprake zijn van een verstoring van een groot aantal biochemische processen, vooral van die processen, waarbij eiwitten zijn betrokken met een hoge *turnover*. Ernstig eiwittekort, dat tevens gepaard gaat met een onvoldoende energievoorziening, heeft het bekende ziektebeeld *protein energy malnutrition* tot gevolg.

### **3.1.4. Bepaling van de eiwitstatus.**

De eiwitstatus wordt in het algemeen bepaald aan de hand van het serumalbuminegehalte. De bepaling van het totaaleiwitgehalte van het serum kan nuttige informatie geven, maar is een minder gevoelige parameter dan het serumalbuminegehalte. Ook worden het serumtransferrinegehalte en de totale ijzerbindingscapaciteit als maat voor de aanwezige hoeveelheid transport-eiwit wel gebruikt om de eiwitstatus te beoordelen, evenals bepaalde pre-albumines. Voorts kan de creatinine-uitscheiding met de urine, hoewel deze variabel is en wordt beïnvloed door de leeftijd, enige informatie verschaffen over de eiwitstatus (1).

## **3.2. EIWITBEHOEFTE**

### **3.2.1. Inleiding.**

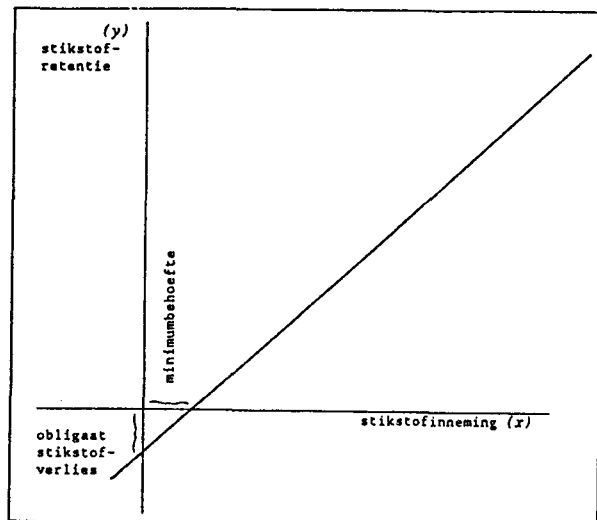
De behoefte aan eiwit wordt eigenlijk bepaald door de som van de hoeveelheden essentiële en niet-essentiële aminozuren die het lichaam nodig heeft om de verschillende eiwitten in het lichaam op te bouwen. Het zou dan ook theoretisch juist zijn om aanbevelingen te geven voor de hoeveelheden aminozuren in plaats van de hoeveelheid eiwit. Voor de praktijk stuit dit echter op bezwaren, omdat aminozuren niet als zodanig in voedingsmiddelen voorkomen, maar in de vorm van eiwit.

De eiwitbehoefte per kg lichaamsgewicht blijkt nauw samen te hangen met de leeftijd en de groeisnelheid. Bij jonge kinderen is de synthese van eiwit (voor groei en onderhoud) hoog, evenals de afbraak ervan. Men spreekt dan van een hoge *turnover*. Bij volwassenen is de eiwit-*turnover* sterk afgenomen en bedraagt ca. 200 g/dag. Met behulp van <sup>15</sup>N-gemerkt glycine is een schatting gemaakt van de eiwitsynthese in het lichaam (2). Daaruit bleek dat de eiwitsynthese met de leeftijd afnam van 17,4 g/kg lichaamsgewicht/dag bij de zuigeling tot 1,9 g/kg lichaamsgewicht/dag bij de oudere volwassene.

Voor het bepalen van de eiwitbehoefte voor volwassenen wordt zowel de balans- als de factoriële methode toegepast. Bij de balansmethode wordt na aanpassing aan een stikstofarme voeding, bij verschillende niveaus van stikstofneming de stikstofretentie gemeten. Deze niveaus worden zodanig gekozen, dat de stikstofretentie negatief of juist positief is. Uit de regressielijn, die het verband aangeeft tussen stikstofneming (x-as) en stikstofretentie (y-as) wordt de stikstofneming berekend, waarbij de stikstofretentie juist gelijk is aan nul (afsnede van de x-as) (zie figuur 3.1).

Deze hoeveelheid is een maat voor de minimum eiwitbehoefte. Uit figuur 3.1 kan tevens door extrapolatie naar  $x=0$  het obligate stikstofverlies worden afgelezen (afsnede van de y-as).

Figuur 3.1. Afleiding van het obligate stikstofverlies uit de stikstofbalans.



Bij de factoriële methode wordt het obligate stikstofverlies bepaald als de som van de hoeveelheid stikstof die verloren gaat met urine, feces, huid, haar en zweet, nadat gedurende een week een eiwitvrije voeding is gebruikt.

In situaties van groei moet de hoeveelheid stikstof die wordt vastgelegd voor de groei worden opgeteld bij het obligate stikstofverlies.

### 3.2.2. Volwassenen.

Uit verschillende kortdurende balansonderzoeken bij volwassenen is gebleken dat de minimum stikstofbehoefte ca. 77 mg/kg lichaamsgewicht/dag bedraagt, indien de stikstof wordt geleverd door hoogwaardig eiwit (melk-of ei-eiwit) (3). Tevens is vastgesteld, dat de som van de obligate stikstofverliezen bij jonge volwassen mannen ca. 57 mg/kg lichaamsgewicht/dag bedraagt (ca. 36 mg met urine, ca. 16 mg met feces, ca. 5 mg via zweet, haar, huid en nagels). Bij de oudere mens zijn de obligate stikstofverliezen lager: ca. 44 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Opmerkelijk is dat er ten aanzien van het obligate stikstofverlies bij ouderen per energie-eenheid van de basale stofwisseling een grote mate van overeenkomst bestaat met jonge volwassenen. Uit onderzoek blijkt, dat voor jongere en oudere volwassenen van beide seksen een waarde van 0,53 mg stikstof/basale kJ (0,33 mg met urine, 0,15 mg met feces en 0,05 mg met zweet, haar, huid en nagels) kan worden aangehouden (4).

### 3.2.3. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.

Er zijn geen aanwijzingen dat het obligate stikstofverlies per basale kJ via feces of via de huid bij kinderen hoger is dan bij volwassenen. Dit verlies bedraagt dus ca. 0,20 mg/basale kJ.

Wat het obligaat stikstofverlies via de urine betreft is bij kinderen van 4-6 maanden oud vastgesteld, dat dit verlies met de urine 0,14 mg/basale kJ bedraagt (5). Op grond hiervan kan worden geschat dat het totale obligate stikstofverlies (met urine en feces) gedurende de eerste levensmaanden ca. 0,35 mg/basale kJ zal bedragen.

Bij kinderen van 9-18 maanden is vastgesteld dat het obligate stikstofverlies met de urine 0,20 mg/basale kJ bedraagt (6). Op grond hiervan schat de commissie het totale obligate stikstofverlies bij kinderen van ½-1 jaar op ca. 0,40 mg/basale kJ en dat bij kinderen van 1-4 jaar op 0,45 mg per basale kJ. Voor kinderen van 4-7 jaar schat de commissie het totale obligate stikstofverlies op 0,50 mg per basale kJ. Aangenomen wordt, dat boven de leeftijd van 7 jaar het obligate stikstofverlies gelijk is aan dat van de volwassene, namelijk 0,53 mg per basale kJ. Met behulp van de gegevens over het energieverbruik voor het basaalmetabolisme, zoals vermeld in hoofdstuk 2, kan hieruit het obligate stikstofverlies per kg lichaamsge-

wicht per dag worden berekend. In tabel 3.1 zijn hiervan de verschillende waarden gegeven. In deze tabel is tevens de hoeveelheid stikstof aangegeven die als gevolg van groei wordt vastgelegd in het lichaam. De behoefte voor groei van de categorieën 0-½, ½-1 en 1-4 jaar is afgeleid uit berekeningen van de gemiddelde hoeveelheid

Tabel 3.1. Obligaat stikstofverlies en stikstofretentie voor groei per kg lichaamsgewicht per dag.

categorie/ leeftijd jr	obligaat N-verlies		N-groei	N-totaal
	mg/basale kJ	mg/kg/dag	mg/kg/dag	mg/kg/dag
zuigelingen				
0-½	0,35	84	130 <sup>1)</sup>	215
½-1	0,40	93	26 <sup>1)</sup>	119
jongens				
1-4	0,45	94	15 <sup>1)</sup>	109
4-7	0,50	91	8	99
7-10	0,53	82	8	90
10-13	0,53	76	7	83
13-16	0,53	66	9	75
16-19	0,53	62	2	64
meisjes				
1-4	0,45	94	15 <sup>1)</sup>	109
4-7	0,50	91	8	99
7-10	0,53	82	8	90
10-13	0,53	71	9	80
13-16	0,53	61	4	65
16-19	0,53	59	1	60
mannen				
19-22	0,53	59	-	59
22-50	0,53	57	-	57
50-65	0,53	57	-	57
>65	0,53	<57	-	<57
vrouwen				
19-22	0,53	55	-	55
22-50	0,53	52	-	52
50-65	0,53	52	-	52
>65	0,53	<52	-	<52

1) Betreft de gemiddelde stikstofretentie voor groei, berekend over respectievelijk de leeftijd van 0-3 maanden, van 6-9 maanden en van 12-18 maanden (7).



stikstof die wordt vastgelegd voor respectievelijk de leeftijd van 0-3 maanden, van 6-9 maanden en van 12-18 maanden (7).

### 3.2.4. Zwangerschap en lactatie.

Tijdens de laatste zes maanden van de zwangerschap wordt ca. 900 g eiwit vastgelegd in foetus, placenta en borstklieren. Dit komt overeen met een extra eiwitsynthese van 5 g/dag.

Bij proefdieren is vastgesteld dat tijdens de zwangerschap de efficiëntie van de eiwitstofwisseling toeneemt (8). In welke mate dit het geval zou zijn bij de mens is niet bekend.

Tijdens de lactatieperiode wordt met 800 ml moedermelk per dag ca. 10 g eiwit uitgescheiden. Voor kinderen van 4-6 maanden blijkt  $240 \pm 34$  mg stikstof/kg lichaamsgewicht/dag als moedermelk of als koemelk voldoende om een goede groei te bewerkstelligen (5).

### 3.2.5. Factoren die de behoefte aan eiwit beïnvloeden.

Bij een onvoldoende inneming van energie (negatieve energiebalans) blijkt de eiwitbehoefte te zijn verhoogd en bij een overmatige inneming (positieve energiebalans), verlaagd (9,10). Bij het vaststellen van de aanbevelingen voor de eiwitinneming wordt ervan uitgegaan dat er ten aanzien van de energievoorziening sprake is van een evenwichtssituatie (constant percentage lichaamsvet). Bij een negatieve of marginale energiebalans moet rekening worden gehouden met een verhoogde eiwitbehoefte, die wordt veroorzaakt door een verminderde efficiëntie waarmee het eiwit wordt benut (zie ook §3.2.6.).

In onderzoek is gebleken, dat binnen het gebruikelijke activiteitenpatroon de behoefte aan eiwit niet wordt beïnvloed door de mate van lichamelijke activiteit (11). Er hoeft dus bij het opstellen van aanbevelingen voor de eiwitinneming geen rekening te worden gehouden met verschillen in de mate van lichamelijke activiteit. Gedurende perioden van zware lichamelijke arbeid kan de eiwitbehoefte wel verhoogd zijn.

### 3.2.6. Biologische beschikbaarheid.

#### *De "inefficiency"-factor.*

Uit het feit dat de minimum stikstofbehoefte zoals die is vastgesteld in balansonderzoek (ca. 77 mg/kg/dag) hoger is dan op grond van het obligate stikstofverlies (54 mg/kg/dag) mocht worden verwacht, is afgeleid dat het lichaam niet in staat is het voor balansonderzoek gebruikte hoogwaardige eiwit met een efficiëntie van 100% te gebruiken. Bij de berekening van de stikstofbehoefte op basis van de obligate stikstofverliezen moet daarom rekening worden gehouden met een *inefficiency-factor*. Door de FAO/WHO is deze factor voor volwassenen als volgt berekend (4):

*eiwit*

$$\frac{\text{minimum stikstofbehoefte uit balansstudies}}{\text{totaal obligaat stikstofverlies}} = \frac{77 \text{ mg/kg/dag}}{54 \text{ mg/kg/dag}} = 1,43$$

Ook in onderzoek bij kinderen van 9-17 maanden is een factor van 1,43 vastgesteld (6). De efficiëntie waarmee hoogwaardig eiwit wordt gebruikt blijkt dus slechts 70% te bedragen. Uit de resultaten van verschillende korte- en langetermijn balansstudies, die zijn verricht bij volwassenen en die zijn uitgevoerd met hoogwaardig eiwit, kan worden geconcludeerd dat bij een marginale energievoorziening de efficiëntie waarmee dit hoogwaardig eiwit wordt benut zelfs nog lager is dan 70% (12).

#### *De netto eiwitbenutting.*

De mate waarin een eiwit door het lichaam kan worden benut is afhankelijk van het gehalte aan essentiële aminozuren, de onderlinge verhouding waarin deze aminozuren in het eiwit voorkomen en van de verteerbaarheid van het eiwit.

Eiwitten, zoals melk- en ei-eiwit, waarvan zowel de aminozuursamenstelling als de verteerbaarheid goed zijn, hebben een hoge netto eiwitbenutting (NEB). Over het algemeen is de NEB van eiwitten van dierlijke oorsprong hoger dan die van eiwitten van plantaardige oorsprong. Sommige plantaardige eiwitten (bijvoorbeeld soja-eiwit) en mengsels van plantaardige eiwitten kunnen echter een NEB hebben, die vergelijkbaar is met die van dierlijk eiwit. De hoge NEB van mengsels van plantaardige eiwitten wordt bereikt doordat relatieve tekorten aan essentiële aminozuren in het ene eiwit geheel of gedeeltelijk worden gecompenseerd door relatieve overschotten van deze essentiële aminozuren in het andere eiwit.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de NEB van gemengd eiwit. Op basis van gegevens over de aminozuursamenstelling van plantaardige eiwitten en de aminozuurbehoefte van jonge kinderen kan worden gesteld dat de kwaliteit van gemengd plantaardig eiwit, uitgedrukt als *chemical score*, ligt in de orde van grootte van 85-95% (12). Op grond hiervan en van een verteerbaarheid van gemengd plantaardig eiwit van ca. 90% ten opzichte van dierlijk eiwit, is het reëel om voor de huidige Nederlandse voeding uit te gaan van een NEB van tenminste 80% van de NEB van melk- of ei-eiwit (12). Bij gebruik van een geheel plantaardige voeding met evenwichtige samenstelling kan eveneens van een NEB van 80% worden uitgegaan. Bij gebruik van een eenzijdig samengestelde plantaardige voeding moet echter rekening worden gehouden met een lagere NEB.

Voor de berekening van de eiwitbehoefte bij gebruik van de gemiddelde Nederlandse voeding kan de op basis van melk- of ei-eiwit vastgestelde eiwitbehoefte dus worden vermenigvuldigd met de factor  $100/80=1,25$ . Bij gebruik van een eenzijdig samengestelde geheel plantaardige voeding is deze factor hoger.

### **3.2.7. Toxiciteit.**

Consumptie van grote hoeveelheden eiwit gedurende langere tijd lijkt niet schadelijk (13). Uit onderzoek bij de mens en uit dierexperimenteel onderzoek is wel gebleken dat bij een toenemende hoeveelheid eiwit in de voeding de uitscheiding van zuren en calcium met de urine wordt verhoogd. Met betrekking tot calcium is

dit het gevolg van een toegenomen glomerulusfiltratie en remming van de tubulaire re-absorptie (14,15). Resultaten van onderzoek bij de rat wijzen erop dat de remming van de tubulaire re-absorptie samen zou gaan met een verhoogde sulfaatuitscheiding met de urine, die afkomstig is van zwavelhoudende aminozuren (16,17).

Uit een langdurend onderzoek (60 dagen) bij jonge vrouwen is gebleken dat de calciumbalans duidelijk negatief was indien een voeding werd gebruikt die relatief weinig fosfaat (900 mg/dag) en veel eiwit bevatte (123 g/dag) (18). Dit bleek niet een gevolg te zijn van een relatief tekort aan fosfaat maar van een relatieve overmaat aan eiwit. Uit kortdurend onderzoek is bekend dat de negatieve calciumbalans, die bij jonge volwassenen ontstaat indien deze een experimentele voeding gebruiken die 142 g eiwit per dag bevat, niet volledig kan worden gecorrigeerd door extra calcium aan de voeding toe te voegen (19). Hieruit blijkt dat een hoog eiwitgehalte van de voeding een negatief effect heeft op de calciumabsorptie.

Fosfaat verlaagt de calciumuitscheiding met de urine (17,20). Het negatieve effect van een hoog eiwit gehalte van de voeding op de calciumbalans wordt daarom in de praktijk waarschijnlijk te niet gedaan door het hoge fosfaatgehalte van de voeding dat meestal met een hoog eiwitgehalte gepaard gaat.

Met de beschikbare gegevens kan geen grens voor de maximaal aanvaardbare hoeveelheid eiwit in de voeding worden aangegeven. Gezien echter het feit dat veel ouderen in een negatieve calciumbalans verkeren en dat met het ouder worden de nierfunctie vermindert, lijkt het raadzaam aan ouderen te ontraden hoeveelheden eiwit te consumeren, die ver uitgaan boven het door de commissie aangegeven adequate niveau van inneming.

### 3.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING

#### 3.3.1. Minimumbehoefte.

De minimum eiwitbehoefte kan uit de kolom *stikstof totaal* van tabel 3.1 worden berekend met de volgende formule:

$$\frac{\text{totaal stikstofverlies} \times 6,25 \times 1,43 \times 1,25}{1000}$$

waarin:

- 6,25: de factor voor de omrekening van stikstof naar eiwit. Voor het eiwit in de Nederlandse voeding wordt meestal een gemiddeld stikstofgehalte van 16% aangehouden. Het is daarom gebruikelijk om voor de berekening van het eiwitgehalte van de voeding het gemeten stikstofgehalte ervan te vermenigvuldigen met de factor  $100/16 = 6,25$ .
- 1,43: de inefficiency factor (zie §3.2.6.).
- 1,25: de netto eiwitbenutting van 80% ten opzichte van ei- of koemelk-eiwit (zie §3.2.6.).

## eiwit

De op deze wijze berekende waarden voor de minimumbehoefte van de verschillende leeftijdscategorieën zijn weergegeven in tabel 3.2. Hierbij moet worden aangetekend, dat beneden de leeftijd van 10 jaar de relatief geringe verschillen in basaalstofwisseling tussen jongens en meisjes niet in de berekeningen zijn verdisconteerd.

### Zwangerschap en lactatie.

Voor een extra eiwitsynthese van 5 g/dag tijdens de zwangerschap is per dag  $5 \times 1,43$  (inefficiëncy factor) = 7,2 g eiwit (als ei- of koemelk-eiwit) of ca. 9 g gemengd eiwit extra in de voeding nodig. Dit komt overeen met ca. 0,14 g gemengd eiwit per kg lichaamsgewicht per dag. De minimum eiwitbehoefte van de zwangere wordt daarmee op 0,75 g per kg lichaamsgewicht per dag gesteld.

Bij een melksecretie van 800 ml/dag is ca. 10 g extra eiwit nodig. Voor de synthese hiervan is  $10 \times 1,43$  (inefficiency factor) = 14,3 g eiwit per dag extra in de voeding nodig als ei- of koemelk-eiwit. Dit komt overeen met ca. 18 g gemengd eiwit of met ca. 0,27 g/kg lichaamsgewicht per dag. De minimum eiwitbehoefte van de zogende vrouw wordt daarmee op 0,85 g/kg lichaamsgewicht/dag gesteld.

### Ouderen.

Het obligate stikstofverlies bij ouderen is lager dan dat bij volwassenen. Dit is het gevolg van een daling van de basaal stofwisseling met het ouder worden. Hierdoor zou de stikstofbehoefte bij ouderen iets lager zijn. Er moet echter vanuit worden gegaan dat de efficiëntie van de aminozuurstofwisseling met het ouder worden vermindert, zodat voor ouderen dezelfde waarden voor de minimumbehoefte kunnen worden aangehouden als voor volwassenen.

Tabel 3.2. Minimumbehoefte en adequaat niveau van inneming voor eiwit per dag per kg lichaamsgewicht.

categorie/ leeftijd jr	minimum- behoefte <sup>1)</sup> g/kg	adequaat niveau van inneming <sup>3)</sup> g/kg
zuigelingen		
0-½	1,90 <sup>2)</sup>	2,50 <sup>2)</sup>
½-1	1,35	1,75
jongens		
1-4	1,25	1,60
4-7	1,15	1,45
7-10	1,05	1,35
10-13	0,95	1,25
13-16	0,85	1,10
16-19	0,75	0,95
meisjes		
1-4	1,25	1,60
4-7	1,15	1,45
7-10	1,05	1,35
10-13	0,90	1,20
13-16	0,75	0,95
16-19	0,70	0,90
mannen		
19-22	0,70	0,90
22-50	0,65	0,85
50-65	0,65	0,85
>65	0,65	0,85
vrouwen		
19-22	0,65	0,80
22-50	0,60	0,80
50-65	0,60	0,80
>65	0,60	0,80
zwangeren	0,75	1,00
zogenden	0,85	1,10

- 1) De minimumbehoefte is als volgt berekend: N-totaal (tabel 3.1) x 6,25 (N→eiwit) x 1,43 (inefficiency factor) x 1,25 (NEB 80% t.o.v. eiwit) : 1000 (mg→g).
- 2) Berekend op basis van referentie eiwit (NEB = 100%); geldt niet indien moedermelk wordt gegeven.
- 3) Het adequate niveau van inneming = minimumbehoefte x 1,3 (variatioëfficiënt).

### 3.3.2. Adequaat niveau van inneming.

De eiwitbehoefte wordt bepaald door verschillende biologische parameters, zoals obligaaf stikstofverlies, basaal metabolisme, geboortegewicht en groeisnelheid. In de meeste onderzoeken naar de interindividuele variatie in deze parameters worden waarden gevonden van minder dan 10 tot meer dan 30%. Op grond hiervan is de variatiecoëfficiënt in de minimum eiwitbehoefte werd door de FAO/WHO gesteld op 15% (3). In navolging hiervan wordt door de commissie het adequate niveau van inneming berekend door de minimum eiwitbehoefte met een factor 1,3 (2x15% variatie-coëfficiënt) te vermenigvuldigen.

In tabel 3.2 zijn de waarden voor de minimumbehoefte en het op basis daarvan berekende adequate niveau van inneming weergegeven.

#### *Zuigelingen.*

Moedermelk met een eiwitgehalte van 10 g/l, levert de zuigeling bij een inneming van 800 ml 8 g eiwit/dag hetgeen overeenkomt met 1,4 g/kg lichaamsgewicht/dag. Door de optimale aminozuursamenstelling van moedermelk is deze hoeveelheid voldoende om de groei van de zuigeling (0-½ jr) te waarborgen. Deze hoeveelheid is beduidend lager dan de via de factoriële methode afgeleide minimumbehoefte en het daarop gebaseerde adequate niveau van inneming voor de zuigeling (0-½ jr). Uit de praktijk is voorts gebleken dat zuigelingen goed groeien op volledige zuigelingenvoedingen met 15 g eiwit/l, hetgeen overeenkomt met 2,1 g eiwit/kg lichaamsgewicht. Er zijn dus verschillende aanwijzingen dat het langs factoriële weg afgeleide adequate niveau van inneming aan de hoge kant is.

Op grond van het bovenstaande mag daarom worden geconcludeerd dat voor zuigelingen een eiwitvoorziening van 1,4 g/kg lichaamsgewicht/dag in de vorm van moedermelk of van 2,0-2,5 g/kg lichaamsgewicht/dag in de vorm van hoogwaardig eiwit (koemelk, soja) toereikend is.

## 3.4. LITERATUUR

1. Sauberlich HE, et al. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Cleveland: CRC Press, 1974.
2. Young VR, et al. Total human body protein syntheses in relation to protein requirements at various ages. *Nature* 1974; 253: 192-4.
3. FAO/WHO. Energy and protein requirements. WHO Techn Rep Series 522. Geneva: WHO, 1973.
4. FAO/WHO. Protein and energy requirements. *Bulletin WHO* 1979; 57 (1): 65-79.
5. Fomon SJ, et al. Urinary and faecal excretion of endogenous nitrogen by infants and children. *J Nutr* 1965; 85: 235-46.
6. Huang PC, et al. Protein requirements of normal infants at the age of about 1 year: Maintenance nitrogen requirements and obligatory nitrogen losses. *J Nutr* 1980; 110: 1727-35.
7. Fomon SJ, et al. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1169-75.
8. Naismith NJ. Maternal nutrition and the outcome of pregnancy - a critical appraisal. *Proc Nutr Soc* 1980; 39: 1-11.
9. Garza C, et al. Human protein requirements: the effect of variation in energy intake within the maintenance range. *J Clin Nutr* 1976; 29: 914-23.
10. Calloway DH. Nitrogen balance of men with marginal intakes of protein and energy. *J Nutr* 1975; 105: 914-23.
11. Shils ME. Food and nutrition to work, exercise and environmental stress. In: Goodhart RS, Shils ME, eds. *Modern nutrition in health and disease, V. Nutrition during physiologic stress*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 814-51.
12. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. WHO Techn Rep Series 724. Geneva: WHO, 1985.

## *eiwit*

13. Hulsbosch M. Kan te veel eiwit schadelijk zijn? Literatuurstudie. Commissie Voedingnormen. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1976.
14. Allen LM, et al. Reduction of renal calcium reabsorption in man by consumption of dietary protein. *J Nutr* 1979; 109: 1345-50.
15. Anonymous. Urinary calcium and dietary protein. *Nutr Rev* 1980; 38: 9-10.
16. Whiting SJ, Draper HH. The role of sulphate in the calciuria of high protein diets in adult rats. *J Nutr* 1980; 110: 212-22.
17. Zemel MB, et al. Role of the sulfur-containing amino acids in protein-induced hypercalciuria in men. *J Nutr* 1981; 111: 545-52.
18. Hegsted DM, Linkswiler HM. Long-term effects of level of protein intake on calcium metabolism in young adult women. *J Nutr* 1981; 111: 244-51.
19. Linkswiler HM, et al. Calcium retention of young adult males as affected by level of protein and calcium intake. *Trans NY Acad Sci* 1974; 36: 333-40.
20. Spencer M, et al. Effect of a high protein (meat) intake on calcium metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 2167-80.

# 4. Vet

<b>4.1. INLEIDING</b>	45
4.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	45
4.1.2. Fysiologische betekenis	46
4.1.3. Deficiëntieverschijnselen	47
4.1.4. Bepaling van de vetzuurstatus	47
<b>4.2. BEHOEFTE AAN VET/VETZUREN</b>	48
4.2.1. Inleiding	48
4.2.2. Behoeftte aan essentiële vetzuren	48
4.2.3. Biologische beschikbaarheid van vet	49
4.2.4. Toxiciteit	49
<b>4.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	50
4.3.1. Minimumbehoefte aan essentiële vetzuren	50
4.3.2. Adequaat niveau van inneming aan essentiële vetzuren	51
<b>4.4. LITERATUUR</b>	52

*vet*



## 4.1. INLEIDING

### 4.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

In de voeding van de mens komen drie groepen vetachtige verbindingen voor: triglyceriden, fosfolipiden en sterolen.

Triglyceriden zijn opgebouwd uit vetzuren en glycerol. Vetzuren met een ketenlengte van 16 en 18 koolstofatomen vormen het hoofdbestanddeel van de vetzuren in de voeding van de mens. Daarnaast bevatten de meeste vetten wisselende hoeveelheden vetzuren met ketenlengten van 8, 10, 12, 14, 20 en 22 koolstofatomen. Sommige vetten, waaronder koemelkvet, bevatten vetzuren met een korte ketenlengte van 4 koolstofatomen. Vetten opgebouwd uit vetzuren met ketenlengten van 6, 8, 10 en 12 koolstofatomen worden aangeduid als MCT vetten (medium chain triglycerides/middellange ketenvetten). Moedermelk bevat een kleine hoeveelheid van deze vetten. Vetzuren kunnen een verzadigd of onverzadigd karakter hebben. Van de verzadigde vetzuren komen palmitinezuur ( $C_{16}$ ) en stearinezuur ( $C_{18}$ ) het meest in de voeding voor. Daarnaast bevat de voeding ook vetzuren met één, twee of meer onverzadigde bindingen, zoals oliezuur ( $C 18:1(n-9)$ ), linolzuur ( $C 18:2(n-6)$ ),  $\alpha$ -linoleenzuur ( $C 18:3(n-3)$ ), arachidonzuur ( $C 20:4(n-6)$ ) en eicosapentaëenzuur ( $C 20:5(n-3)$ ).

De aanwezigheid van één of meer dubbele bindingen in de koolstofketen van het vetzuur maakt dat er twee configuraties mogelijk zijn, namelijk de zogenaamde cis- en transvorm. De cisvorm, waarbij de twee delen van de koolstofatoomketen aan de zelfde kant van de dubbele binding liggen, komt in de natuur het meest voor. Door harding of bacteriële omzetting (bij herkauwers) kan de cisvorm in de transvorm overgaan. Sporen van transvetzuren zijn ook van nature in voedingsmiddelen aangetroffen (1).

Fosfolipiden (fosfatiden) zijn di-esters van fosforzuur, dat is veresterd zowel met glycerol of sphingosine als met choline, ethanolamine, serine of inositol. Glycerol is hierbij veresterd met twee vetzuren en sphingosine met één vetzuur (N-acylgroep).

Sterolen vormen een groep verbindingen, die gekarakteriseerd zijn door een cyclohexaanring. Het zijn alcoholen, die met vetzuren esters kunnen vormen. De sterolen, die in de voeding voorkomen, kunnen globaal worden verdeeld in sterolen van dierlijke oorsprong en sterolen van plantaardige oorsprong (fytosterolen). Cholesterol is de belangrijkste vertegenwoordiger van de groep dierlijke sterolen. De meest voorkomende fytosterolen in de voeding zijn campesterol, stigmasterol en  $\beta$ -sitosterol. Fytosterolen worden slechts zeer ten dele geabsorbeerd (2).

Plantaardige oliën zijn over het algemeen rijk aan enkel en meervoudig onverzadigde vetzuren, waaronder in de eerste plaats linolzuur. Enkele plantaardige oliën (notenolie) bevatten tevens wat grotere hoeveelheden arachidonzuur. In maisolie, zonnebloemolie en soja-olie bedraagt het linolzuurgehalte 50-65%. Kokosvet is relatief rijk aan middellange ketenvetzuren, bevat 50% laurinezuur doch zeer weinig linolzuur. Het  $\alpha$ -linoleenzuurgehalte van de meeste plantaardige oliën en vetten bedraagt ongeveer 0,8%; het gehalte in koolzaad- en soja-olie bedraagt 7-10%. Plantaardige oliën en vetten met uitzondering van kokosvet zijn rijk aan vitamine E. Vitamine E

vet

voorkomt de oxydatie van onverzadigde vetzuren, een proces waarbij de biologische activiteit van het essentiële vetzuur verloren gaat.

Dierlijk vet is vaster van consistentie dan plantaardig vet en bevat meer stearinezuur ( $C_{18}$ ) en palmitinezuur ( $C_{16}$ ). Daarnaast bevat het grotere hoeveelheden oliezuur. Het linolzuurgehalte varieert. In het vet van gevogelte is de hoeveelheid linolzuur over het algemeen groter (ca. 20%) dan in varkensvet (ca. 10%). Het linolzuurgehalte van rund- en melkvet is laag (1-2%). Naast linolzuur bevatten de meeste dierlijke vetten kleine hoeveelheden  $\alpha$ -linoleenzuur en arachidonzuur. Een aparte plaats neemt het vet van vis in. Naast palmitine- en oliezuur bevat het grotere hoeveelheden vetzuren met een grote ketenlengte ( $C_{20}$  en  $C_{22}$ ), met vier tot zes dubbele bindingen.

#### 4.1.2. Fysiologische betekenis.

##### *Algemeen.*

Met uitzondering van de essentiële vetzuren kunnen zowel triglyceriden als fosfolipiden en sterolen door het lichaam uit koolhydraten, choline en enkele aminozuren worden gesynthetiseerd.

De vetten vormen met de koolhydraten de voornaamste energiebron. Vrijwel alle weefsels in het menselijk lichaam zijn in staat vet als energiebron te benutten. Een uitzondering hierop vormen de erythrocyten en het centrale zenuwstelsel (zie hoofdstuk 5). Het vermogen van het lichaam om vet te stapelen is groot. Indien de hoeveelheid energie die met het voedsel wordt opgenomen groter is dan de energiebesteding, wordt vet gestapeld. De opslag van vet in het lichaam vindt voornamelijk plaats in het vetweefsel. Als extra energie nodig is en de glycogeenreserve bijna is uitgeput, wordt het vet uit de vetweefsels gemobiliseerd en als energiebron benut.

Het onderhuidse vetweefsel heeft naast de functie van energiedepot, vooral een belangrijke isolerende functie. Gemiddeld is de hoeveelheid onderhuids vetweefsel bij vrouwen groter dan bij mannen. Op andere plaatsen heeft vetweefsel een functie als stootkussen bijvoorbeeld voor de nieren en andere organen (2,3,4). Tenslotte vervult vet een essentiële rol bij transport en opslag van vetoplosbare vitamines.

##### *Essentiële vetzuren.*

De groep van essentiële vetzuren wordt gevormd door linolzuur,  $\alpha$ -linoleenzuur en arachidonzuur. De vraag of arachidonzuur ook tot deze groep moet worden gerekend staat ter discussie, omdat er steeds meer aanwijzingen beschikbaar komen dat arachidonzuur door het lichaam uit linolzuur kan worden opgebouwd. Alleen in de cisvorm hebben vetzuren het karakter van een essentieel vetzuur. De essentiële vetzuren hebben in het lichaam verschillende functies:

- \* Zij vormen een onmisbaar bestanddeel van de celmembranen.
- \* Zij spelen een rol in de cholesterolstofwisseling.
- \* Alleen uit essentiële vetzuren kan het lichaam eicosanoiden (prostaglandines, tromboxanen, prostacyclines en leukotriënen) vormen. Deze groep hormoonachtige verbindingen spelen een belangrijke rol in een groot aantal uiteenlopende stofwisselingsprocessen (5).

### 4.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

#### *Bij dieren.*

Bij de rat veroorzaakt een tekort aan linolzuur, groeiachterstand, huidafwijkingen, stoornissen in de nierfunctie en een gestoord voortplantingsvermogen. Verder treden er afwijkingen op die op een verminderde prostaglandinesynthese zouden zijn terug te voeren (2).

#### *Bij de mens.*

Bij de mens zijn klinische deficiëntieverschijnselen als gevolg van een tekort aan essentiële vetzuren onder normale omstandigheden nooit waargenomen. Alleen bij zuigelingen, kinderen en volwassenen, die geruime tijd intraveneus werden gevoed, zijn deze verschijnselen geconstateerd. De vetzuurdeficiëntie werd vastgesteld op basis van het bloedlipidenbeeld. De afwijkingen bestaan uit een droge en schilferige huid met een verdikte hoornlaag (6). In een recent literatuuroverzicht worden aan een (n-6) vetzuurdeficiëntie de volgende verschijnselen gerelateerd: groeiachterstand, huidafwijkingen, stoornissen in de voortplanting en leververvetting. Voor een (n-3) vetzuurdeficiëntie zijn dit leerstoornissen, afwijkingen in het electroretinogram en een verminderd gezichtsvermogen (7). Door Naismith is bij jonge patiënten met kwashiorkor een abnormale triëen/tetraëen verhouding in de bloedlipiden (zie §4.1.4.) waargenomen die volgens de onderzoekers werd veroorzaakt door een linolzuurtekort en door hen werd beschouwd als een biochemisch deficiëntieverschijnsel (8). Het is echter de vraag of deze abnormaal hoge verhouding uitsluitend aan een linolzuurtekort kan worden toegeschreven gezien de door gebrek aan essentiële voedingsstoffen gestoorde stofwisseling bij deze patiënten.

Met name de zuigeling is kwetsbaar voor een gebrekkige voorziening met essentiële vetzuren. Bij de geboorte is namelijk de concentratie van essentiële vetzuren in het depotvet nog gering (2-3%) (9). Dit is het gevolg van de geringe doorlaatbaarheid van de placentaire membraan voor vetten. Als gevolg hiervan treedt bij de zuigeling eerder een gebrek aan essentiële vetzuren op dan bij de volwassene, die in het algemeen over een aanzienlijke reserve aan essentiële vetzuren beschikt (9).

### 4.1.4. Bepaling van de vetzuurstatus.

Een goede methode voor de bepaling van de status aan essentiële vetzuren is nog niet beschikbaar. Er wordt veel onderzoek verricht naar biochemische parameters die inzicht in deze status zouden kunnen geven. De aandacht is hierbij met name gericht op de samenstelling van het lichaamsvet als indicator van de essentiële vetzuur-opneming en de vetzuurstofwisseling (10). Onder andere in Amerikaans onderzoek is bij de gebruikelijke voeding een linolzuurgehalte van het lichaamsvet vastgesteld van 10-12% (11). De biochemische parameter die het meest wordt toegepast is de zogenaamde triëen/tetraëen verhouding in de bloedlipiden. De triëen/tetraëen verhouding is de verhouding tussen de concentraties van tussenproducten in de stofwisseling van niet-essentiële en essentiële vetzuren, met name van 5,8,11-eicosatriëenzuur (C 20:3(n-9)) en arachidonzuur (C 20:4(n-6)) (2,12). Deze verhouding kan worden beschouwd als maat voor de voorziening met essentiële vetzuren. In het algemeen wordt voor deze verhouding een waarde van 0,2 aangehouden voor een voldoende voorziening.

vet

## **4.2. BEHOEFTE AAN VET/VETZUREN**

### **4.2.1. Inleiding.**

De behoefte aan vet wordt in de eerste plaats bepaald door de behoefte aan essentiële vetzuren, waarbij de behoefte aan essentiële vetzuren in belangrijke mate wordt bepaald door de behoefte aan linolzuur. In de tweede plaats is de behoefte aan vet afhankelijk van de energiebehoefte. Vetten vormen samen met koolhydraten de belangrijkste energiebron voor het lichaam. Met betrekking tot het bepalen van de gewenste verhouding in de voeding tussen de hoeveelheid energie geleverd door vetten en door koolhydraten en de samenstelling van de vetten en de koolhydraten spelen de inzichten over de relatie tussen voeding en gezondheid een belangrijke rol (13).

### **4.2.2. Behoefte aan essentiële vetzuren.**

Doordat bij de mens deficiëntieverschijnselen, die aan een linolzuurtekort kunnen worden toegeschreven, slechts bij een beperkt aantal leeftijdsgroepen zijn waargenomen, is de linolzuurbehoefte op verschillende leeftijden slechts bij benadering bekend.

#### *Kinderen.*

Op basis van de resultaten van onderzoek van Hansen bij gezonde zuigelingen in de leeftijd van 0-1 jaar, die gevoed werden met melkvoedingen met verschillende hoeveelheden linolzuur, concludeerden Holman et al dat de minimum linolzuurbehoefte voor deze leeftijdsgroep 1 à 2% van de energie-inname bedraagt (14) (zie ook (7) en (15)). Deze hoeveelheid linolzuur in de voeding verlaagde de triëen/tetraëen verhouding van de bloedlipiden van meer dan 1 tot 0,2 à 0,4. Bij een hoger gehalte aan linolzuur in de voeding bleef de triëen/tetraëen verhouding ongeveer op hetzelfde niveau. Dit niveau wordt door Holman als karakteristiek voor een normaal vetzuurpatroon beschouwd (14). In onderzoek van Paulsrud et al bleek dat een hoeveelheid van 2 en% linolzuur in de voeding voldoende was om bij kinderen van ca. 6 maanden de deficiëntieverschijnselen te genezen die door een linolzuurdeficiënte intraveneuze voeding waren geïnduceerd (6). Ook door het Committee on Nutrition van de European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) wordt geconcludeerd, dat een linolzuurinneming van ongeveer 1 en% in de minimumbehoefte aan linolzuur van kinderen voorziet (16).

Tegen de hierboven beschreven resultaten is door Cuthbertson en Sanders ingebracht dat de minimum linolzuurbehoefte van zuigelingen lager zou zijn dan 1 en% (17,18). Zij baseren zich hierbij op ervaringen met zuigelingenvoeding op basis van koemelk. Door een aantal onderzoekers is echter waargenomen dat de triëen/tetraëen verhouding van de plasmalipiden bij gebruik van een zuigelingenvoeding op basis van koemelk hoger wordt dan 0,2, de waarde die wordt aangehouden voor een voldoende voorziening (19,20,21,22).

#### *Volwassenen.*

Uit resultaten van dierexperimenteel onderzoek blijkt dat de triëen/tetraëen verhouding in de bloedlipiden onder invloed van een wisselende hoeveelheid linolzuur

een hyperbool beschrijft, waarbij de kromming ligt bij 1 à 2 en% linolzuur in het voeder (23). Het bestaan van deze hyperbolische relatie tussen het linolzuurgehalte van de gebruikte voeding en de triëen/ tetraëen verhouding in het bloed wordt ondersteund door onderzoek bij zuigelingen (14). Op basis van deze relatie wordt door Mead aangenomen dat voor alle leeftijdscategorieën 1 à 2 en% linolzuur in de voeding een optimale hoeveelheid is om deficiëntieverschijnselen te voorkomen (5).

#### *Zwangerschap en lactatie.*

Bij de zwangere zal de linolzuurbehoefte aanzienlijk toenemen. Tijdens de zwangerschap zet de vrouw ca. 2 kg lichaamsvet af, met name tijdens het tweede en derde trimester. Indien er vanuit wordt gegaan dat het linolzuurgehalte van het lichaamsvet tijdens deze periode constant moet blijven (10 à 12%) betekent dit dat ruim 200 g linolzuur wordt afgezet. In het tweede en vooral derde trimester van de zwangerschap neemt de linolzuurbehoefte van de vrouw daardoor met ruim 1 g per dag toe.

De totale hoeveelheid linolzuur, die de foetus stapelt bedraagt ca. 20 g (9). Hierdoor zal de linolzuurbehoefte van de vrouw in de laatste drie maanden van de zwangerschap nog met 0,2 g per dag extra toenemen.

Het vet in moedermelk van westerse vrouwen bevat 10-12% linolzuur (24, 25). Een moedermelkproductie van 800 ml/dag bevat 3-3,5 g linolzuur. Bij de goed gevoede vrouw zal in de eerste drie maanden van de lactatieperiode een groot deel van de hoeveelheid vet in de moedermelk afkomstig zijn van de vetreserves, die tijdens de zwangerschap werden opgebouwd. Daar het linolzuurgehalte van deze vetreserves bij de gemiddelde Nederlandse vrouw 10-12% bedraagt, wordt door het verbruik van de vetreserves voorzien in de behoefte aan linolzuur in de eerste 2 à 3 maanden van de lactatieperiode. Als na deze tijd de extra vetreserve is verbruikt, is wel een extra hoeveelheid linolzuur nodig. Deze hoeveelheid kan op 3-3,5 g per dag worden gesteld.

#### **4.2.3. Biologische beschikbaarheid van vet.**

Vanaf de leeftijd van ca. 1 jaar is de vetabsorptie vrijwel volledig (ca. 95%). Zelfs indien de hoeveelheid vet tot 50% van de energetische waarde van de voeding stijgt, blijft de vetabsorptie vrijwel volledig.

Alleen bij de zuigeling is de vetabsorptie iets minder goed. De absorptie van vet uit moedermelk verloopt beter dan die van vet uit koemelk, terwijl de absorptie van plantaardige oliën niet veel afwijkt van die van vet uit moedermelk. Vet uit moedermelk wordt al in de eerste levensmaanden voor ongeveer 90% geabsorbeerd.

#### **4.2.4. Toxiciteit.**

Onderzoek naar mogelijke toxiciteit van vetzuren heeft zich met name gericht op het onderzoek naar een mogelijke bevorderende werking van linolzuur via de prostaglandinesynthese op het ontstaan van kanker. Voóralnog is het onduidelijk

vet

wat de praktische betekenis is van de waarnemingen uit voornamelijk dierexperimenteel onderzoek (26).

Voorts heeft het onderzoek zich gericht op de schadelijke effecten van erucazuur. Erucazuur komt in hoge concentraties voor in sommige soorten koolzaadolie. Indien aan voeder van dieren grote hoeveelheden van deze soorten koolzaadolie wordt toegevoegd, treden er bij deze dieren afwijkingen in het spierweefsel van het hart op (2). Dit heeft geleid tot de selectie van koolzaadsoorten ten behoeve van de margarine-industrie waarvan de olie weinig of geen erucazuur bevat.

Een hoog gehalte aan transvetzuren in de voeding kan een schadelijke werking hebben, zoals een remming van de omzetting van cis-cis-linolzuur in arachidonzuur en prostaglandines en een verslechtering van de verschijnselen van een essentiële vetzuurdeficiëntie (27,28,29,30,31,32,33,34,35). Het effect van transvetzuren is waarschijnlijk kleiner naarmate het gehalte aan cis-cis-linolzuur hoger is. Het is daarom niet waarschijnlijk dat dit proces bij de mens optreedt, omdat een hoog gehalte aan transvetzuren in de voeding meestal samengaat met een hoog gehalte aan cis-cis-linolzuur.

Tenslotte kan toxiciteit van vetzuren ontstaan bij te hoge en te langdurige verhitting van vetten door de vorming van isomeren en polymeren.

Op basis van het verband tussen de voeding en het optreden van ziekte wordt onder andere door de Voedingsraad een verandering van de vetconsumptie gewenst geacht (13). Door de Raad is geconcludeerd dat een beperking van de hoeveelheid vetten in de voeding gewenst is tot 30-35 en%. Hierbij zou de hoeveelheid verzadigde vetzuren (met name die met 12-16 koolstofatomen) beperkt moeten blijven tot maximaal 10 en%.

### **4.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

#### **4.3.1. Minimumbehoefte aan essentiële vetzuren.**

Door de beperkte hoeveelheid gegevens is de minimumbehoefte aan linolzuur slechts bij benadering vast te stellen. Op basis van de beschikbare informatie die is vermeld in §4.2.2. wordt als minimum linolzuurbehoefte voor zuigelingen een hoeveelheid aangehouden die overeenkomt met 2% van de energetische waarde van de voeding. Deze hoeveelheid is voldoende om zowel klinische deficiëntieverschijnselen te voorkomen als een triëen/tetraëen verhouding in de bloedlipiden lager dan 0,2 te realiseren.

De informatie ontbreekt om voor andere leeftijdscategorieën een minimum linolzuurbehoefte te kunnen opstellen.

#### 4.3.2. Adequaat niveau van inneming aan essentiële vetzuren.

##### *Kinderen en volwassenen.*

Voor kinderen en volwassenen wordt in navolging van Mead door de commissie aangenomen dat het adequate niveau van inneming van linolzuur 2% van de energetische waarde van de voeding bedraagt. Hierbij wordt uitgegaan van een adequate energievoorziening (5). Bij laag energetische voedingen zou het percentage linolzuur in de voeding moeten worden verhoogd tot ca. 3 en%. Indien de genoemde hoeveelheden linolzuur in de voeding aanwezig zijn, blijkt ook de  $\alpha$ -linoleenzuurbehoefte in de praktijk te zijn gedekt.

De gemiddelde hoeveelheid linolzuur in het vet in de voeding in Nederland blijkt op basis van gegevens van voedselconsumptie-onderzoek te variëren tussen 10-20% met een gemiddelde waarde van ca. 14%. Als wordt uitgegaan van de meest ongunstige vetzuursamenstelling (10% linolzuur) dan kan hieruit worden afgeleid dat ca. 20% van de energie in de voeding door vet geleverd zou moeten worden om te kunnen voldoen aan het adequate niveau van inneming van linolzuur.

##### *Zuigelingen.*

Het adequate niveau van inneming van linolzuur voor zuigelingen tot 6 maanden wordt door de commissie gesteld op 3% van de energetische waarde van de voeding. Bij een voorziening op dit niveau wordt een triëen/tetraëen verhouding (lager dan 0,1) gerealiseerd, die overeenkomt met de verhouding die is vastgesteld bij zuigelingen, die met moedermelk worden gevoed (2).

Van de hoeveelheid energie in moedermelk (300 kJ/100 ml) wordt ca. 50% door vet geleverd. Vet in moedermelk bevat 10-12% linolzuur. Dit betekent dat de gemiddelde hoeveelheid linolzuur in moedermelk overeenkomt met ca. 5% van de energetische waarde van de moedermelk. Deze hoeveelheid is ruim voldoende om aan het adequate niveau van inneming van linolzuur voor de zuigeling te voldoen.

Voor zuigelingen van 6 maanden tot een jaar wordt het adequate niveau van inneming gesteld op 2% van de energetische waarde van de voeding.

##### *Zwangerschap en lactatie.*

Zoals is berekend in §4.2.2. neemt tijdens de zwangerschap de linolzuurbehoefte in het tweede en derde trimester met tenminste 1,2 g per dag toe hetgeen overeenkomt met ca. 0,5% van de energetische waarde van de voeding. Op basis van de vermelde gemiddelde vetzuursamenstelling van de huidige voeding (10-20% linolzuur van de totale hoeveelheid vet) kan worden berekend dat in de voeding van zwangeren in het tweede en derde trimester van de zwangerschap ca. 25% van de energie door vet moet worden geleverd om aan het adequate niveau van inneming van linolzuur te kunnen voldoen.

Omdat tijdens de lactatie de vetreserve in de eerste drie maanden wordt verbruikt neemt pas na deze periode de linolzuurbehoefte toe van 2 naar 3 en%. Om dan aan het adequate niveau van inneming voor linolzuur te kunnen voldoen moet in de voeding op basis van de huidige vetzuursamenstelling van de voeding ca. 30% van de energie door vet worden geleverd.

In tabel 4.1 wordt voor de verschillende leeftijds-categorieën een overzicht gegeven van het adequate niveau van inneming.

Tabel 4.1. Adequaat niveau van Inneming voor vet per dag

categorie/ leeftijd jr	linolzuur en%	vet en% <sup>1)</sup>
zuigelingen		
0-½	3	?
½-1	2	20
jongens		
1-4	2	20
4-7	2	20
7-10	2	20
10-13	2	20
13-16	2	20
16-19	2	20
meisjes		
1-4	2	20
4-7	2	20
7-10	2	20
10-13	2	20
13-16	2	20
16-19	2	20
mannen		
19-22	2	20
22-50	2	20
50-65	2	20
>65	2	20
vrouwen		
19-22	2	20
22-50	2	20
50-65	2	20
>65	2	20
zwangeren	+ 0,5	25
zogenden	+ 1	30

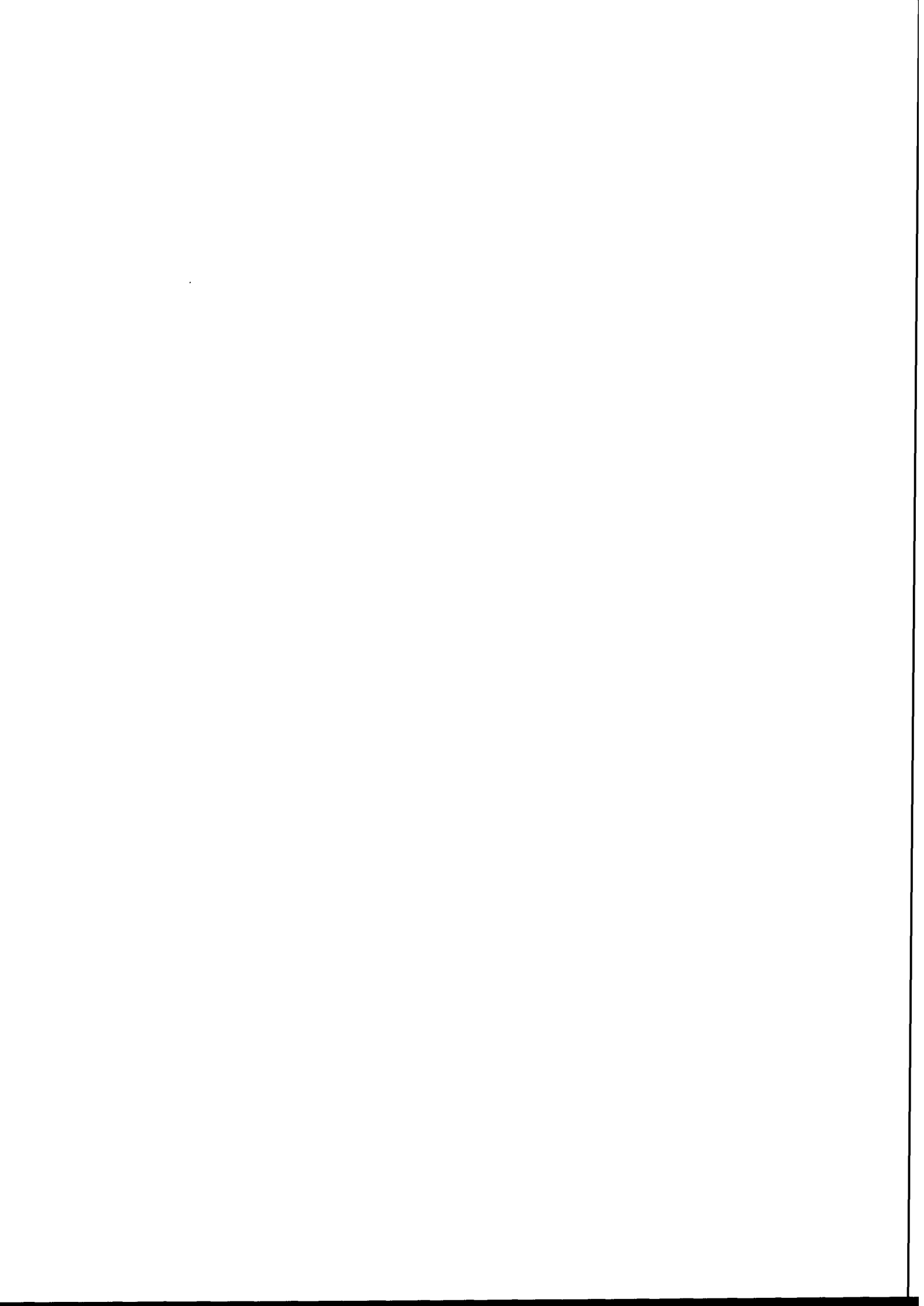
1) Op basis van de gemiddelde vetzuursamenstelling van de gebruikelijke Nederlandse voeding.

#### 4.4. LITERATUUR

- Sommerfeld M. Transunsaturated fatty acids in natural products and processed foods. *Prog Lip Res* 1983; 22: 221-33.
- FAO. Dietary fats and oils in human nutrition. Report of an expert consultation. Food and Nutrition Paper 1977; 3.
- Friedman HI, Nylund B. Intestinal fat digestion, absorption and transport. A review. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1108-39.
- Alfin-Slater RB, Aftergood L. Suppliers of energy: fat. In: Alfin-Slater RB, Kritchevsky D, eds. Human Nutrition, A comprehensive treatise (vol 3A). Nutrition and the adult: macronutrients. New York: Plenum Press, 1980; 117-40.
- Mead JF. Nutrients with special functions: essential fatty acids. In: Alfin-Slater RB, Kritchevsky D, eds. Human Nutrition, A comprehensive treatise (vol 3A). Nutrition and the adult: macronutrients. New York: Plenum Press, 1980; 21.
- Paulsrud JR, et al. Essential fatty acid deficiency in infants induced by fat-free intravenous feeding. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 897-904.
- Anderson GJ, Connor WE. On the demonstration of w-3 essential-fatty-acid deficiency in humans. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 585-7.
- Naismith DJ. Kwashiorkor in western Nigeria: a study of traditional weaning foods, with particular reference to energy and linoleic acid. *Br J Nutr* 1973; 30: 567-76.
- Apte SV, Iyengar L. Composition of the human foetus. *Br J Nutr* 1972; 27: 305-12.
- Beynen AC, Katan MB. Rapid sampling and long-term storage of subcutaneous adipose-tissue biopsies for determination of fatty acid composition. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 317-22.
- Beynen AC, et al. A mathematical relationship between the fatty acid composition of the diet and that of the adipose tissue in man. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 81-85.
- Rivers JPW, Frankel TL. Essential fatty acid deficiency. *Br Med Bull* 1981; 37: 59-64.
- Voedingsraad. Richtlijnen goede voeding. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1986.
- Holman RT, et al. The essential fatty acid requirement of infants and the assessment of their dietary intake of linoleate by serum fatty acid analyses. *Am J Clin Nutr* 1964; 14: 70-5.
- Lands WEM. Renewed questions about polyunsaturated fatty acids. *Nutr Rev* 1986; 44: 189-95.
- ESPGAN. Guidelines on infant nutrition 1. Recommendations for the composition of an adapted formula. *Acta Ped Scand Suppl* 1977; 262: 3-20.
- Cuthbertson WFJ. Essential fatty acid requirements in infancy. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 559-68.
- Sanders TAB. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the erythrocyte lipids of breast-fed and bottle-fed infants. *Proc Nutr Soc* 1976; 35: 63A.
- Pikaar NA, Fernandes J. Influence of different types of dietary fat on the fatty acid composition of some serum lipid fractions in infants and children. *Am J Clin Nutr* 1966; 19: 194-204.
- Crawford MA, et al. Metabolism of essential fatty acids in the human fetus and neonate. *Nutr Metab* 1977; 21 (suppl 1): 187-8.
- Crawford MA, et al. Essential fatty acid requirements in infancy. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 2181-5.
- Naismith DJ, Deeprose SP. The linoleic acid requirement of the human infant. *Proc Nutr Soc* 1976; 35: 65A.
- Holman RT. The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *J Nutr* 1960; 70: 405.
- Jansson L, et al. Vitamin E and fatty acid composition of human milk. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 8-13.
- Gibson RA, Kneebone GM. Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 252-7.
- Voedingsraad. Factoren in de voeding en het ontstaan van kanker. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1986.



27. Kurata N, Privett OS. Effects of dietary trans acids on the biosynthesis of arachidonic acid in rat liver microsomes. *Lipids* 1980; 15: 1029-36.
28. De Schrijver R, Privett OS. Interrelationship between dietary trans fatty acids and the 6- and 9-desaturases in the rat. *Lipids* 1982; 17: 27-34.
29. Kinsella JE, et al. Prostaglandins and their precursors in tissues from rats fed on trans, trans-linoleate. *Biochem J* 1979; 184: 701-4.
30. Hwang DH, et al. Effects of dietary 9-trans, 12-trans-linoleate on arachidonic acid metabolism in rat platelets. *Lipids* 1982; 17: 307-13.
31. Bruckner G, et al. Dietary trilinoleate: effects on organ fatty acid composition, prostanoid biosynthesis and platelet function in rats. *J Nutr* 1984; 114: 58-67.
32. Privett OS, Blank ML. Studies on the metabolism of linoleic acid in the essential fatty acid deficient rat. *J Am Oil Chem Soc* 1964; 41: 292-7.
33. Takatori T, et al. Effects of dietary saturated and trans fatty acids on tissue lipid composition and serum LCAT-activity in the rat. *Lipids* 1976; 11: 272-80.
34. Hwang DH, Kinsella JE. The effects of trans, trans methyl linoleate on the concentration of prostaglandins and their precursors in rat. *Prostaglandins* 1979; 17: 543-9.
35. Kinsella JE, et al. Metabolism of trans fatty acids with emphasis of the effects of trans, trans octadecadienoate on lipid composition, essential fatty acid and prostaglandins: an overview. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2307-18.



# 5. Koolhydraten

<b>5.1. INLEIDING</b>	<b>57</b>
5.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	57
<b>5.2. KOOLHYDRAATBEHOEFTE</b>	<b>58</b>
5.2.1. Algemeen	58
5.2.2. Biologische beschikbaarheid	59
5.2.3. Toxiciteit	59
<b>5.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	<b>59</b>
5.3.1. Minimumbehoefte	59
5.3.2. Adequaar niveau van inneming	60
<b>5.4. VOEDINGSVEZEL</b>	<b>60</b>
5.4.1. Algemeen	60
5.4.2. Adequaar niveau van inneming	61
<b>5.5. SUIKERALCOHOLEN</b>	<b>61</b>
<b>5.6. ALCOHOL</b>	<b>62</b>
5.6.1. Inleiding	62
5.6.2. De relatie alcoholgebruik en het ontstaan van ziekte	62
<b>5.7. LITERATUUR</b>	<b>63</b>

*koolhydraten*

## 5.1. INLEIDING

### 5.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Het begrip koolhydraten wordt gebruikt om chemische verbindingen met de algemene structuurformule  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  aan te duiden. In het kader van dit advies wordt dit beperkt tot verbindingen waarbij  $n > 4$  is. Niet alle organische verbindingen met deze structuur behoren tot de koolhydraten; een uitzondering hierop is onder andere inositol ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ).

Met betrekking tot de voeding van de mens zijn er drie groepen koolhydraten te onderscheiden.

De eerste groep betreft de koolhydraten, die in het menselijk lichaam worden afgebroken, geabsorbeerd en gemetaboliseerd (verteerbare koolhydraten). Hiertoe behoren monosachariden als glucose en fructose, disachariden als sacharose, lactose, maltose, oligosachariden van de maltosegroep (ketenlengte 3-10 eenheden monosachariden), polysachariden als zetmeel en voorts suikeralcoholen. Deze laatste worden in dit kader kort behandeld.

De tweede groep wordt gevormd door voedingsvezel, terwijl de derde groep een voor de mens minder belangrijke groep koolhydraten betreft, onder andere de oligosachariden van de raffinosegroep (zoals raffinose en stachyose), polysachariden (zoals imoline, agar en carrageen) die niet zijn opgebouwd uit glucosemoleculen en een aantal suikers als lactulose. De koolhydraten uit deze groep kunnen niet door de spijsverteringsenzymen van de mens worden afgebroken, maar wel door de bacterieflora in de dikke darm worden gefermenteerd. Hierbij ontstaan verbindingen, zoals vluchtige vetzuren en melkzuur, die worden geabsorbeerd en gemetaboliseerd.

De verteerbare koolhydraten worden in het spijsverteringskanaal afgebroken tot monosachariden en in de dunne darm geabsorbeerd. Dit is voor een deel een (passief) proces van diffusie en voor een deel een proces van actieve absorptie, waarbij het monosacharide wordt gefosforyleerd in de cellen van het slijmvlies van de dunne darm.

De verteerbare koolhydraten komen in de meeste voedingsmiddelen voor als een mengsel van mono-, di- en/of polysachariden. In sommige voedingsmiddelen is slechts één enkel type koolhydraat aanwezig.

De totale consumptie van koolhydraten per dag levert gemiddeld 47% van de energetische waarde van de voeding met een spreiding van 41-52% (1). Deze hoeveelheid wordt voor 45-55% gebruikt in de vorm van mono- en disachariden. Van de totale hoeveelheid mono- en disachariden in de voeding is ongeveer de helft van nature aanwezig en wel met name in fruit, melk en melkprodukten. Verreweg de meest voorkomende disacharide in de voeding is sacharose (riet/bietsuiker). Het meest voorkomende polysacharide in de voeding is de plantaardige polysacharide zetmeel. De dierlijk polysacharide glycogeen speelt in de voeding nauwelijks een rol.

## *koolhydraten*

### **5.2. KOOLHYDRAATBEHOEFTE**

#### **5.2.1. Algemeen.**

Alle verteerbare koolhydraten zijn voor de energievoorziening van de mens van grote betekenis. Zij worden na splitsing door spijsverteringsenzymen overwegend in de vorm van glucose geabsorbeerd. Ook andere monosachariden zoals fructose en galactose, worden geabsorbeerd en in de lever voor het grootste deel in glucose omgezet. In de lever en de spieren wordt een gedeelte van de glucose als glycogeen opgeslagen, terwijl een gedeelte wordt omgezet in vet en een gedeelte onveranderd aan het bloed wordt afgegeven. Glucose staat op cellulair niveau centraal in de energiestofwisseling; alle lichaamscellen zijn in staat glucose te metaboliseren. De meeste weefsels en organen zijn echter ook in staat om in de energiebehoefte te voorzien door middel van oxydatieve afbraak van andere verbindingen zoals vrije vetzuren. De behoefte aan glucose (ongeacht of deze van exogene of endogene oorsprong is) wordt bepaald door de energiebehoefte van de erythrocyten en van het centraal zenuwstelsel, die niet op een andere wijze in de energiebehoefte kunnen voorzien. Onder fysiologische omstandigheden is voor volwassenen in totaal 180 g glucose/dag nodig om in deze behoefte van het centraal zenuwstelsel (140 g) en de erythrocyten (40 g) te voorzien (2). Als het koolhydraatgehalte van de voeding gering is, zal het lichaam in de behoefte aan glucose in eerste instantie voorzien door gebruik te maken van de glycogeenreserve. Na uitputting van de glycogeenreserve kan het lichaam in de behoefte aan glucose voorzien door de synthese van glucose in de lever uit een aantal aminozuren, glycerol en melkzuur (gluconeogenese). Aan de glucosebehoefte kan dus zowel via de voeding als via endogene bronnen worden voldaan. Dit betekent, dat verteerbare koolhydraten (als leveranciers van glucose) volgens de definitie van een essentiële voedingsstof in feite niet als essentiële voedingsstoffen kunnen worden beschouwd.

Onder invloed van een voeding die geen koolhydraten bevat en tijdens vasten kunnen echter ketose, een verhoogde afbraak van weefseiwit, verlies aan kationen (in het bijzonder van natrium en kalium), hyperuricemie en dehydratie ontstaan. Hieruit kan worden afgeleid dat een bepaalde hoeveelheid koolhydraten in de voeding als wenselijk moet worden aangemerkt, ondanks het feit dat koolhydraten niet als essentiële voedingsstoffen kunnen worden beschouwd.

De nadelige effecten van een voeding die te weinig koolhydraten bevat, kunnen bij volwassenen worden voorkomen door inneming van 50-100 g verteerbare koolhydraten per dag (3,4,5). Op basis van resultaten van onderzoek met voedingen die een extreem lage hoeveelheid energie bevatten concludeert Howard, dat 45 g koolhydraten per dag voldoende is om onder andere hyperuricemie en verlies aan kationen te voorkomen (5). Om ketose te voorkomen bleek 50-100 g koolhydraten/dag noodzakelijk.

Bij de zuigeling is de neiging tot acidose sterker dan op latere leeftijd. De hoeveelheid koolhydraten, die noodzakelijk is om acidose bij de zuigeling te voorkomen, is echter niet bekend.

### 5.2.2. Biologische beschikbaarheid.

De biologische beschikbaarheid van mono-, di- en oligosachariden is volledig. De biologische beschikbaarheid van zetmeel is afhankelijk van de mate waarin het door de spijsverteringsenzymen onder andere  $\alpha$ -amylase kan worden afgebroken. De verteerbaarheid van rauw zetmeel is beperkt en wordt bevorderd door koken, waardoor verstijfseling optreedt.

De zuigeling beschikt kort na de geboorte nauwelijks over  $\alpha$ -amylaseactiviteit. In verband hiermee wordt zetmeel beneden de leeftijd van 3-4 maanden als een minder geschikte voedingsstof beschouwd.

### 5.2.3. Toxiciteit.

In het kader van de relatie voeding en het ontstaan van ziekte zijn ten aanzien van de hoeveelheid en de aard van de koolhydraten in de voeding aanbevelingen opgenomen in het advies Richtlijnen goede voeding van de Voedingsraad. Met betrekking tot de preventie van coronaire hartziekten wordt een beperking van de hoeveelheid glucose en sacharose in de voeding gewenst geacht in verband met het hyperlipidemische, hyperglycemische en insulinemische effect van deze suikers. Substitutie van sacharose en glucose in de voeding door fructose wordt ongewenst geacht vanwege het feit dat ook fructose het optreden van hyperlipidemie tot gevolg heeft. De mate waarin deze suikers het ontstaan van hypertriglyceridemie, hyperglycemie en insulinemie beïnvloeden, hangt af van de wijze waarop deze mono- en disachariden in het voedsel voorkomen (vrij dan wel ingesloten) en daarmee van de snelheid, waarmee deze suikers in de bloedbaan worden opgenomen. In het advies wordt aanbevolen er naar te streven de totale (zowel van nature aanwezige als toegevoegde) hoeveelheid mono- en disachariden te beperken tot 15 à 25% van de energetische waarde van de voeding (1).

Beperking van de hoeveelheid mono- en disachariden in de voeding wordt ook aanbevolen in het kader van de preventie van tandcariës. De gemakkelijk vergistbare mono- en disachariden uit de voeding (glucose, invertsuiker, fructose en sacharose) vormen de belangrijkste energiebron voor de bacteriën in de tandplaque, die essentieel zijn in de etiologie van tandcariës. Door deze bacteriën worden namelijk de suikers in de plaque omgezet in zuren die een demineralisatie van het tandglazuur bewerkstelligen. Een frequent gebruik per dag van voedingsmiddelen die suikers bevatten (waaronder snoep en frisdranken), levert een veel belangrijker bijdrage aan het ontstaan van tandcariës dan de hoeveelheid suiker die wordt gegeten. Op basis van deze relatie is dus geen grens aan te geven voor de hoeveelheid mono- en disachariden in de voeding die niet zou moeten worden overgeschreden (1).

## 5.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING

### 5.3.1. Minimumbehoefte.

Zoals gesteld, kunnen de ongewenste verschijnselen die ontstaan als gevolg van een voeding die te weinig koolhydraten bevat, bij volwassenen worden voorkomen door inneming van 50-100 g verteerbare koolhydraten/dag. Deze hoeveelheid wordt

## *koolhydraten*

door de commissie als minimumbehoefte beschouwd. Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een minimumbehoefte voor zuigelingen kan worden vastgesteld.

### **5.3.2. Adequaat niveau van inneming.**

Het adequate niveau van inneming van koolhydraten voor volwassenen wordt door de commissie op ca. 180 g/dag gesteld. Hierbij is uitgegaan van de glucosebehoefte van de erythrocyten en het centrale zenuwstelsel (zie §5.2.1.). Hiermee kiest de commissie voor een veilige benadering omdat de mogelijke bijdrage van de gluconeogenese buiten beschouwing is gelaten. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om voor de andere leeftijdscategorieën een ander adequaat niveau van inneming te kunnen vaststellen.

## **5.4. VOEDINGSVEZEL**

### **5.4.1. Algemeen.**

Voedingsvezel, ook wel aangeduid als onverteerbare koolhydraten, bestaat uit plantaardige polysachariden (cellulose, hemicellulose pectines en gom) en lignine die bestand zijn tegen spijsverteringsenzymen van de mens. Een aantal kan echter wel door darmbacteriën worden gefermenteerd, zoals hemicellulosen en pectines. Lignine is geheel onverteerbaar. Rijk aan voedingsvezel zijn alle volle graanprodukten, aardappelen, noten, groenten, fruit en peulvruchten. De definiëring van voedingsvezel wordt bemoeilijkt door het feit dat er geen analysemethode beschikbaar is waarmee de verschillende componenten van voedingsvezel voldoende nauwkeurig kunnen worden gescheiden.

De fysiologische betekenis van de verschillende voedingsvezelcomponenten is onder andere afhankelijk van de mate waarin deze componenten door darmbacteriën worden gefermenteerd dan wel de mate waarin zij water kunnen binden (6). Voedingsvezel is van belang voor bijvoorbeeld de darmfuncties. Dit geldt met name voor voedingsvezel afkomstig van granen (7). Voorts is voedingsvezel een modificerende factor voor de glykemische en insulinemische respons op het gebruik van mono- en disachariden (8). Ook kunnen sommige voedingsvezelcomponenten (onder andere pectine) een daling van het serumcholesterolgehalte bewerkstelligen. Er zijn aanwijzingen dat een voedingsvezelrijke voeding, in het bijzonder vezelrijke graanprodukten, een negatief effect hebben op de absorptie van mineralen zoals calcium, ijzer, magnesium en zink uit het voedsel (9). Door het feit dat vezelrijke graanprodukten meer mineralen bevatten dan vezelarme graanprodukten, wordt het negatieve effect op de mineralenbalans vrijwel gecompenseerd (10).

Op grond van epidemiologische waarnemingen wordt aan voedingsvezel een beschermende werking bij het ontstaan van colonkanker toegeschreven. Deze beschermende werking zou berusten op een verhoogde fecesproductie. Door de verhoogde fecesproductie zouden (co-)carcinogene verbindingen en promotoren (zoals galzuren) in de darm worden verdund. De blootstelling van de darmmucosa aan deze verbindingen zou daardoor en door een versnelde darmpassagetijd van het voedsel worden beperkt. Omdat de resultaten van de verschillende onderzoeken elkaar niet



ondersteunen, kan echter nog geen conclusie worden getrokken ten aanzien van het al dan niet bestaan van een beschermende werking van voedingsvezel op het ontstaan van colonkanker (11).

#### 5.4.2. Adequaat niveau van inneming.

De informatie over een relatie tussen de hoeveelheid voedingsvezel en de in §5.4.1. vermelde fysiologische processen is moeilijk te interpreteren. Dit wordt onder andere veroorzaakt door het feit, dat de eigenschappen van de verschillende voedingsvezelcomponenten van elkaar verschillen. Hierdoor is het niet mogelijk een adequaat niveau/gebied van inneming voor voedingsvezel te geven. Wel wordt voor volwassenen een hogere consumptie van voedingsvezel dan de 2,4 g/MJ, die thans gemiddeld met de westerse voeding wordt ingenomen, aanbevolen. De na te streven hoeveelheid voedingsvezel zou waarschijnlijk eerder liggen bij een gemiddelde van ongeveer 3 g/MJ/dag dan de huidige gemiddelde hoeveelheid (1).

### 5.5. SUIKERALCOHOLEN

Suikeralcoholen zoals sorbitol en xylitol worden gezien als mogelijke vervangers van suikers. Van de vervanging van suikers door deze energieleverende zoetsmakende stoffen zou een preventief effect op het ontstaan van tandcariës kunnen uitgaan doordat deze in het geheel niet of minder cariogeen zijn dan mono- en disachariden.

Suikeralcoholen komen van nature in geringe hoeveelheden in bepaalde voedingsmiddelen voor. De zoetkracht van sorbitol op gewichtsbasis is ongeveer de helft van die van sacharose; de zoetkracht van xylitol, eveneens op gewichtsbasis, is ongeveer gelijk aan die van sacharose. De metabole effecten na orale toediening zijn beperkt onderzocht. Voor een uitgebreide bespreking van deze suikeralcoholen als mogelijke suikervervangende stoffen wordt verwezen naar het advies van de Voedingsraad Suikervervangende stoffen in levensmiddelen, deel II en de literatuurstudie Metabole gevolgen van het gebruik van polyalcoholen en fructose (12,13).

Als andere suikeralcoholen kunnen onder andere worden genoemd mannitol, maltitol en lactitol. De twee laatsten worden niet als zodanig in de natuur aangetroffen. Op dit moment is er nog weinig bekend over het metabolisme van deze verbindingen (13).

De energetische waarde van suikeralcoholen hangt in de eerste plaats af van het percentage dat in de dunne darm, meestal niet als zodanig maar na hydrolytische splitsing, wordt geabsorbeerd. Vervolgens is van belang in welke mate het lichaam de energie uit suikeralcoholen kan benutten na absorptie vanuit de dunne darm. In de derde plaats wordt de energetische waarde van suikeralcoholen bepaald door de processen die zich in de dikke darm afspelen met de hoeveelheid suikeralcoholen die dan nog niet is geabsorbeerd. Door het ontbreken van zuurstof in de dikke darm resulteert de afbraak van suikeralcoholen hier in vluchtige vetzuren, soms melkzuur, kooldioxyde, waterstof, soms methaan, bacteriemassa en wat warmte. Belangrijk voor de energetische waarde van suikeralcoholen is de hoeveelheid energie die tijdens dit proces verloren gaat.

## *koolhydraten*

De volgende energetische waarden zijn geschat: xylitol ca. 15 kJ/g, sorbitol ca. 12,5 kJ/g, mannitol ca. 8 kJ/g, maltitol ca. 12 kJ/g, isomalt ca. 10 kJ/g en lactitol ca. 8,5 kJ/g (14).

Opgemerkt moet worden dat deze schatting is uitgevoerd voor de situatie waarin zich geen klachten voordoen zoals diarree en flatulentie. Als veilige bovengrens hiervoor kan 20 g per dag worden aangehouden.

## **5.6. ALCOHOL**

### **5.6.1. Inleiding.**

Alcohol (ethylalcohol,  $C_2H_5OH$ ), is geen essentiële voedingsstof. Alcohol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na absorptie vindt de verwerking van alcohol voornamelijk plaats in de lever, waar ethylalcohol door middel van het enzym alcoholdehydrogenase wordt omgezet in acetaldehyde, dat in de lever of in andere organen verder wordt geoxydeerd. Hierbij fungeren B-vitamines als coënzym van de dehydrogenase en bij de verdere enzymatische oxydatieprocessen.

In het algemeen geldt dat slechts een fractie van de opgenomen hoeveelheid alcohol niet wordt gemetaboliseerd, maar wordt uitgescheiden met de urine, ademlucht, zweet of moedermelk. Vrijwel alle opgenomen alcohol wordt geoxydeerd, waarbij energie vrijkomt. Er vindt dus geen verdere omzetting in lichaamseigen verbindingen plaats. Alcohol kan wel in energetisch opzicht koolhydraten, vetten of eiwitten vervangen voor inwendige arbeid van de basale stofwisseling. De gemiddelde verbrandingssnelheid van alcohol in het menselijk lichaam bedraagt 100 mg/kg lichaamsgewicht per uur. Er zijn echter grote interindividuele variaties in de verbrandingssnelheid van alcohol. De individuele waarden liggen voornamelijk tussen 60-200 mg/kg lichaamsgewicht/uur (15,16).

### **5.6.2. De relatie alcoholgebruik en het ontstaan van ziekte.**

Regelmatig overmatig alcoholgebruik, in hoeveelheden die de lever niet voldoende snel kan metaboliseren (100 g/24 uur), veroorzaakt een groot aantal aandoeningen zoals leverafwijkingen, degeneratie van het centrale zenuwstelsel, slokdarmkanker, metabole afwijkingen en malabsorptie in de dunne darm. Ook worden bij regelmatig overmatig alcoholgebruik verschillende vormen van wanvoeding waargenomen.

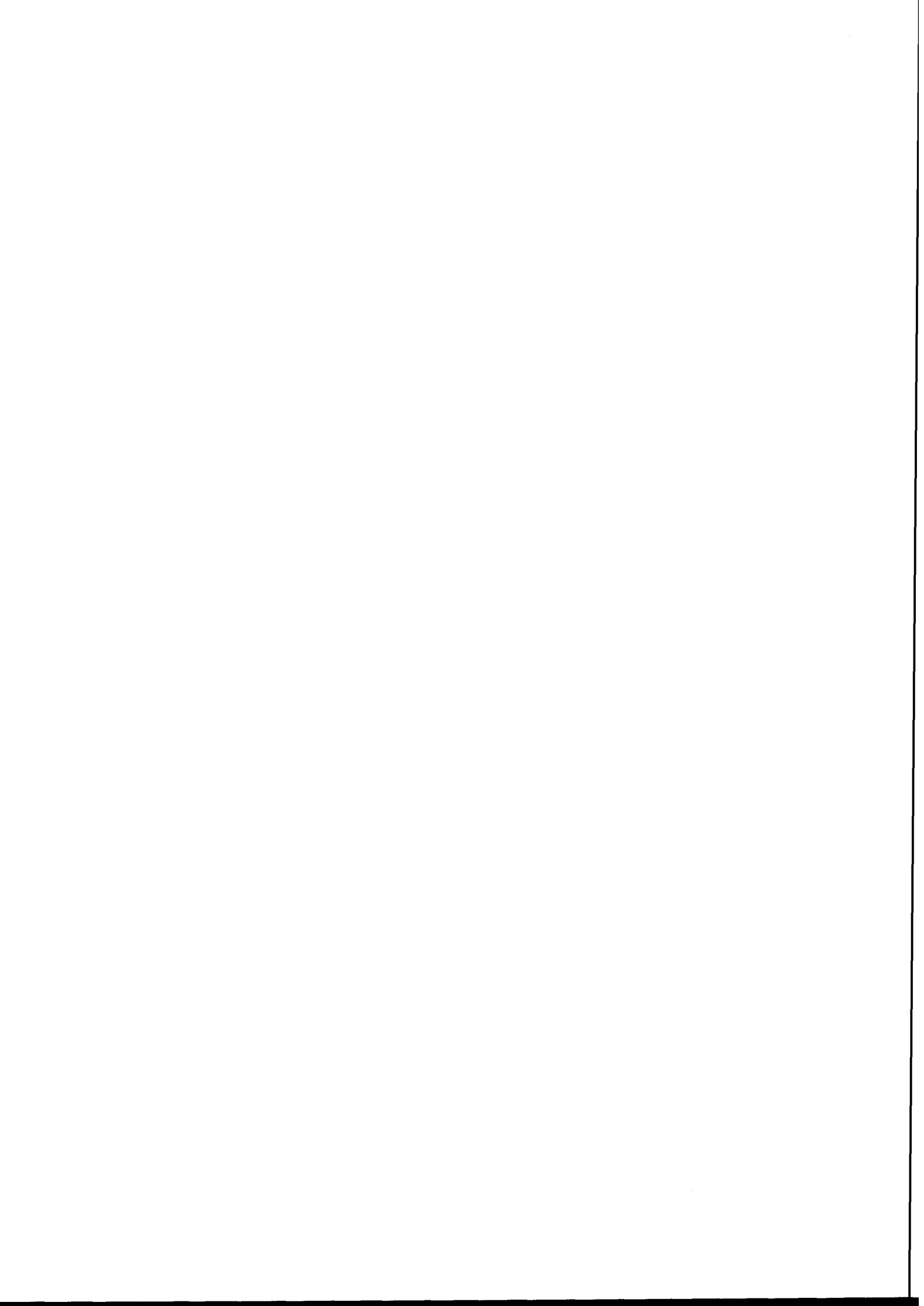
Het is niet altijd duidelijk of de schade die bij overmatig alcoholgebruik optreedt in organen als lever, pancreas en maagdarmkanaal moet worden toegeschreven aan een effect van de alcohol op zich of aan de gevolgen van de wanvoeding die overmatig alcoholgebruik vaak vergezelt (15,16).

Uit observationeel epidemiologisch onderzoek zijn aanwijzingen naar voren gekomen voor een mogelijke beschermende werking van matig alcoholgebruik (10-30 g = 1-3 glazen alcoholische drank per dag) op het ontstaan van coronaire hartziekten (17). Voor deze aanwijzingen is nog onvoldoende in de resultaten bevestiging te vinden van daarop gericht experimenteel onderzoek. De commissie acht de beschikbare gegevens over een effect van matig alcoholgebruik op het ontstaan

van coronaire hartziekten onvoldoende om met betrekking tot het gebruik van alcohol vanuit voedingskundig oogpunt een aanbeveling te doen.

## 5.7. LITERATUUR

1. Voedingsraad. Richtlijnen goede voeding. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1986.
2. Cahill GF, et al. Insulin and fuel homeostasis. *Physiologist* 1968; 11: 97.
3. Pike RL, Brown ML. Nutrition: an integrated approach. New York: John Wiley, 1967.
4. Davidson S, et al. Human nutrition and dietetics. London: Churchill Livingstone, 1979.
5. Howard AN. The historical development, efficacy and safety of very-low-calorie diets. *Int J Obesity* 1981; 5: 195-208.
6. Stasse-Wolthuis M. Influence of dietary fibre on cholesterol metabolism and colonic function in healthy subjects. *Wld Rev Nutr Diet* 1981; 36: 100.
7. Cummings JH, et al. Colonic respons to dietary fibre from carrot, cabbage, apple, bran and guargum. *The Lancet* 1978; i: 5-9.
8. Van de Beek E. In: Leegwater DC, et al, eds. Low digestibility carbohydrates, Wageningen: Pudoc, 1987; 121-7.
9. Van Dokkum W. Dietary recommendations and mineral utilization. Amsterdam: Proefschrift, 1984.
10. Van Dokkum W. In: Leegwater DC, et al, eds. Low digestibility carbohydrates, Wageningen: Pudoc, 1987; 121-7.
11. Voedingsraad. Factoren in de voeding en het ontstaan van kanker. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1986.
12. Voedingsraad. Suikervervangende stoffen in levensmiddelen. Deel 2: Vervanging van suikers in voedingsmiddelen door minder cariësveroorzakende zoetsmakende stoffen, die eveneens als energiebron fungeren. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1982.
13. Van der Wiel-Wetzels WAM. Metabole gevolgen van het gebruik van polyalcoholen en fructose. *Voeding* 1981; 42: 309-20, 347-56, 414-22, *Voeding* 1982; 43: 23-6.
14. Voedingsraad. De energetische waarde van polyalcoholen. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1987.
15. Eisenstein AB. Nutritional and metabolic effects of alcohol. *J Am Diet Ass* 1982; 81: 247-51.
16. Morgan MJ. Alcohol and nutrition. *Br Med Bull* 1982; 38: 21-9.
17. Knipschild P. Alcohol als hartversterker. *Hartbulletin* 1983; 13: 24-32.



# 6. Vitamine A en provitamine A carotenoiden

<b>6.1. INLEIDING</b>	67
6.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	67
6.1.2. Fysiologische betekenis	67
6.1.3. Deficiëntieverschijnselen	68
6.1.4. Bepaling van de vitamine A status	69
<b>6.2. VITAMINE A BEHOEFTE</b>	70
6.2.1. Volwassenen	70
6.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	71
6.2.3. Zwangerschap en lactatie	72
6.2.4. Biologische beschikbaarheid	72
6.2.5. Toxiciteit	72
<b>6.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	74
6.3.1. Minimumbehoefte	74
6.3.2. Adequaat niveau van inneming	74
<b>6.4. LITERATUUR</b>	75

*vitamine A*

## 6.1. INLEIDING

### 6.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

De term vitamine A wordt gehanteerd als een algemene benaming voor retinoïden die kwalitatief de biologische activiteit van retinol bezitten (1). De basisstructuur van de retinoïden wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een trimethylcyclohexeenring met daaraan gekoppeld vier isopreeneenheden met een alcohol, een aldehyde of een carbonzuur als eindstandige functionele groep. De chemische structuur is bepalend voor de mate van biologische activiteit van de verschillende retinoïden. De verbinding met de grootste vitamine A activiteit is all-trans retinol, dat meestal in veresterde vorm in de voeding aanwezig is. Daarnaast zijn retinal, retinoïnezuur, dehydroretinol en dehydroretinal in meer of mindere mate biologisch actief (2).

Provitamine A carotenoïden zijn gedefinieerd als carotenoïden die beschikken over de biologische activiteit van  $\beta$ -caroteen (1). Bepalend hiervoor is de mogelijkheid dat retinol kan worden gevormd uit het carotenoïde. Van de meer dan vijfhonderd carotenoïden die in de natuur voorkomen, kunnen er ongeveer 50 tot de provitamine A carotenoïden worden gerekend. Het belangrijkste provitamine A carotenoïde is  $\beta$ -caroteen. Theoretisch kan één molecule  $\beta$ -caroteen worden omgezet in twee moleculen retinol (2,3).

Vitamine A en de provitamine A carotenoïden zijn in vet oplosbare verbindingen. Retinol en retinolderivaten zijn niet stabiel in zuur milieu en gevoelig voor oxydatie en ultraviolet licht (2,3).

Vitamine A komt voor in lever, vis, (half)volle melk en melkprodukten, boter en eidooier. Voorts worden in Nederland margarine, halvarine en bak-en braadprodukten verplicht met vitamine A verrijkt. Provitamine A carotenoïden komen voor in donkergroene bladgroente en koolsoorten, in het gele en oranje pigment van de meeste vruchten en groenten en in melkvet en eidooier (4).

De activiteit van vitamine A en provitamine A carotenoïden wordt bij voorkeur uitgedrukt in retinolequivalenten (RE). Voor de gemiddelde westerse voeding worden de volgende equivalenties gehanteerd:

$$\begin{aligned} 1 \text{ RE} &= 1 \text{ mcg retinol} \\ &= 6 \text{ mcg } \beta\text{-caroteen} \\ &= 12 \text{ mcg andere provitamine A carotenoïden} \end{aligned}$$

Er moet op worden gewezen, dat in de literatuur met betrekking tot de provitamine A carotenoïden geen eenduidige equivalenties worden gebruikt (3).

### 6.1.2. Fysiologische betekenis.

Vitamine A uit de voeding wordt na omzetting in retinol geabsorbeerd in de dunne darm. Retinol wordt in de darmwand, voornamelijk met palmitinezuur, opnieuw

## *vitamine A*

veresterd en vervolgens afgestaan aan de chylomicronen en via de lymfe naar de lever getransporteerd.

Provitamine A carotenoïden worden opgenomen in de cellen van de dunne darm en daar via retinal omgezet in retinol. Het gevormde retinol wordt na verestering met palmitinezuur via de chylomicronen naar de lever getransporteerd. Een deel van de provitamine A carotenoïden wordt als zodanig afgestaan aan het bloed en vervolgens voornamelijk in vetweefsel opgeslagen.

De aanwezigheid van vet in de voeding bevordert het transport en de absorptie van retinol en van provitamine A carotenoïden in de darm. Vitamine E beschermt retinol in de darm tegen oxydatieve afbraak. Voor de absorptie van provitamine A carotenoïden zijn galzouten onmisbaar. Voorts wordt de absorptie van retinol en provitamine A carotenoïden in de dunne darm en de omzetting in de darmmucosa van provitamine A carotenoïden in retinol gunstig beïnvloed door de aanwezigheid van eiwit in de voeding.

In de lever worden retinylesters, gebonden aan very low density lipoproteïnen, opgeslagen. Deze retinylesters worden, afhankelijk van de behoefte van de weefsels, omgezet in retinol. Dit retinol wordt na binding aan retinolbindend eiwit in de lever en aan pre-albumine afgestaan aan het bloed en naar de weefsels vervoerd (2,3). Bij goed gevoede personen kan de levervoorraad oplopen tot  $\geq 500$  mcg retinol/g (5).

Vitamine A is van grote betekenis voor het goed verlopen van verschillende intracellulaire processen. Het meest bekend is de functie van vitamine A voor het gezichtsvermogen. Retinol is als prosthatische groep onderdeel van de twee lichtgevoelige pigmenten van de retina: rodopsine en iodopsine. Daarnaast zorgt vitamine A, waarschijnlijk via invloed op de RNA-synthese, voor de celdifferentiatie die nodig is voor het in stand houden en het goed functioneren van epitheelweefsel, zoals cornea, huid en slijmvliezen. Voorts is gebleken dat vitamine A van belang is voor de groei, voor de vorming van botweefsel en voor de instandhouding van een adequaat immuunsysteem. Uit dierexperimenteel onderzoek (bij rat en kip) is duidelijk geworden dat vitamine A onmisbaar is voor een normaal voortplantingsproces (2,3).

Van zowel vitamine A als  $\beta$ -caroteen wordt vermoed dat deze verbindingen het ontstaan van sommige vormen van kanker kunnen tegengaan. De verschillende onderzoeken die in dit verband zijn uitgevoerd, hebben echter geen eenduidige resultaten opgeleverd (6).

### **6.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

De verschijnselen van vitamine A deficiëntie bij dieren kunnen worden gegroepeerd rond de volgende symptomen (7):

- \* Symptomen die betrekking hebben op een verstoring van het gezichtsvermogen.
- \* Abnormale botgroei die vergezeld kan gaan met misvormingen van het bot, waardoor zenuwen bekneld kunnen raken.
- \* Groeiremming.



- \* Gestoorde groei en functie van het epitheelweefsel, hetgeen kan leiden tot verhoorning van epitheelweefsel, onder andere van de oogbol en de slijmvliezen (longen, blaas).
- \* Gestoorde voortplanting.
- \* Aangeboren afwijkingen.

*Bij de mens.*

De meest specifieke verschijnselen van vitamine A deficiëntie bij de mens hebben betrekking op het oog en variëren van nachtblindheid, verdroging van het oogbindvlies tot degeneratie van de cornea met blindheid als laatste stadium. Deze verschijnselen worden aangeduid met de term xeroftalmie. In internationaal verband is voor de verschillende stadia van xeroftalmie een classificatie opgesteld (8). Xeroftalmie wordt frequent aangetroffen bij jonge kinderen in ontwikkelingslanden.

Tijdens een depletie-onderzoek bij volwassenen is naast nachtblindheid folliculaire hyperkeratose waargenomen (5). Deze meer algemeen voorkomende huidaandoening kan echter ook andere oorzaken hebben. In dit onderzoek werden voorts afwijkingen geconstateerd in smaak en reuk, in de evenwichtsfunctie en in de druk van de cerebrospinale vloeistof.

**6.1.4. Bepaling van de vitamine A status.**

De bepaling van de vitamine A status vindt meestal plaats door meting van het retinolgehalte van het bloed (plasma, serum). Daarnaast kan ook het gehalte aan retinolbindend eiwit van het plasma bij de diagnostiek worden betrokken. Omdat beide waarden bij een afnemende levervoorraad geruime tijd op normaal niveau blijven, geven zij slechts een beperkt inzicht in de werkelijke vitamine A status van het lichaam (9). Door de WHO wordt een retinolgehalte van 0,7  $\mu\text{mol/l}$  van het plasma als ondergrens van de normaalwaarde beschouwd (10).

De beste parameter voor de vitamine A status is het retinolgehalte van de lever. Inzicht in het retinolgehalte van de lever kan worden verkregen door middel van een biopsie of een autopsie. Door de zeer beperkte toepasbaarheid van deze bepalingsmethoden bij de mens is bij ratten een indirecte methode ontwikkeld voor de bepaling van de retinolvoorraad in de lever (11). De omvang van de levervoorraad bij de rat zou daarbij kunnen worden afgeleid uit de relatieve toename van het retinolgehalte van het plasma na een orale dosis vitamine A. Op grond van de resultaten van een onderzoek bij 12 volwassenen, waarbij het effect van een orale dosis vitamine A op het retinolgehalte van het plasma werd vergeleken met de hoeveelheid retinol in een leverbiopsie, concluderen de onderzoekers dat deze methode voldoende betrouwbaar is voor het vaststellen van de vitamine A status (12). Nadere validering van deze onderzoeksmethode, met name bij kinderen, lijkt wenselijk.

Volgens Olson zou het retinolgehalte van de lever minimaal 20  $\text{mcg/g}$  moeten bedragen en wel om de volgende redenen (9,13). Bij goed gevoede kinderen blijkt bij autopsie de retinolvoorraad in de lever vanaf de leeftijd van 1 jaar altijd meer dan 20  $\text{mcg/g}$  te bedragen. Bij een stagnerende vitamine A voorziening is deze hoeveelheid zowel voor kinderen als voor volwassenen voor een aantal maanden toereikend.

## *vitamine A*

Bovendien blijkt bij de rat een retinolvoorraad in de lever van 20-30 mcg/g de inactivering en uitscheiding van vitamine A derivaten met de gal te induceren (14).

Naast biochemische parameters worden voor het vaststellen van de vitamine A status ook functionele parameters gebruikt, zoals een verminderde donkeradaptatie, veranderingen in het elektroretinogram en de meer manifeste kenmerken van xeroftalmie. Deze parameters zijn echter niet gevoelig genoeg om een marginale vitamine A status te kunnen herkennen (9).

## **6.2. VITAMINE A BEHOEFTE**

Hoewel vitamine A al meer dan 60 jaar wordt gerekend tot de essentiële voedingsstoffen zijn er relatief weinig gegevens over de vitamine A behoefte beschikbaar. In de literatuur zijn enkele goede samenvattingen van het onderzoek naar de vitamine A behoefte verschenen (15,16). Door het ontbreken van voldoende gevoelige parameters voor de bepaling van de vitamine A status en verschillen in de definiëring van vitamine A en provitamine A carotenoïden zijn de resultaten van deze onderzoeken moeilijk te interpreteren.

### **6.2.1. Volwassenen.**

Er zijn slechts twee gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd die een indicatie geven over de vitamine A behoefte van volwassenen (5,17). Uit beide onderzoeken bleek dat de levervoorraad bij volwassenen in het algemeen toereikend is om bij gebruik van een voeding die deficiënt is aan vitamine A en provitamine A carotenoïden, gedurende vele maanden in de behoefte aan vitamine A te voorzien. In het zogenaamde Sheffield onderzoek, dat werd uitgevoerd in de jaren veertig in Groot-Brittannië, ontwikkelden slechts 3 van de 16 proefpersonen na een depletieperiode van minimaal 8 maanden een duidelijk afwijkende donkeradaptatie. Het retinolgehalte van het plasma was bij deze personen gedaald tot waarden lager dan 0,35 mcmol/l. Repletie met 390 mcg retinol/dag gedurende zes maanden bij één van deze personen was voldoende om de afwijkingen in het gezichtsvermogen te corrigeren en een retinolgehalte van het plasma van gemiddeld 0,7 mcmol/l te bereiken. De twee andere personen kregen verschillende doses  $\beta$ -caroteen. Bij hen konden de afwijkingen worden gecorrigeerd met 1500 mcg  $\beta$ -caroteen/dag. Bij een controlegroep, die werd gedoseerd met 780 mcg retinol, bleef het retinolgehalte van het plasma op een normaal niveau (1,05-1,4 mcmol retinol/l) en ontstonden geen afwijkingen in het gezichtsvermogen. Op grond van de resultaten van deze experimenten is door de onderzoekers geconcludeerd dat de minimumbehoefte aan vitamine A voor volwassenen 390 mcg retinol/dag zou bedragen (17). Door Olson wordt uit de resultaten van dezelfde onderzoeken afgeleid dat de minimumbehoefte 440 mcg retinol/dag zou zijn (13). Deze auteur hanteert echter een andere factor voor de omrekening van IE vitamine A naar mcg retinol.

In een meer recent onderzoek bij 8 mannelijke proefpersonen (leeftijd 30-40 jaar) van de groep van Sauberlich werd gedurende een depletieperiode van 12 tot 25 maanden op grond van radiometrische bepalingen de lichaamsvoorraad vitamine A en de omzettingssnelheid van het vitamine berekend. De levervoorraad van de

proefpersonen bij de aanvang van het experiment bleek bij een plasmaniveau van  $\geq 1,05$  mcmol retinol/l niet af te nemen. De hoeveelheid retinol die bij dit plasmaniveau werd omgezet, varieerde van 570-1250 mcg/dag. De periode die nodig was om de lichaamsvoorraad vitamine A te halveren, varieerde van 75 tot 241 dagen. Nadat bij een proefpersoon deficiëntieverschijnselen werden waargenomen in de zin van een afnemend vermogen tot donkeradaptatie en veranderingen in het elektroretinogram werd met suppletie gestart. Het retinolgehalte van het plasma was in die situatie gedaald tot minder dan 0,35 mcmol/l. Suppletie met 150 mcg retinol/dag was voldoende om de verminderde donkeradaptatie te corrigeren. Een dosis van 300 mcg retinol/dag gaf enige verbetering te zien van de andere parameters, terwijl bij een dosis van 600 mcg retinol/dag, die resulteerde in een plasmaniveau van  $\geq 0,7$  mcmol retinol/l, het mogelijk bleek om het elektroretinogram te normaliseren en de huidafwijkingen te genezen. Een dosis van 1200 mcg retinol had een verhoging van het plasmaniveau tot  $\geq 1,05$  mcmol retinol/l tot gevolg. Sauberlich et al komen op grond van hun onderzoeken tot de conclusie dat de minimumbehoefte aan vitamine A voor volwassenen ca. 600 mcg retinol/dag bedraagt (5).

Olson leidt uit de resultaten van dit onderzoek van Sauberlich et al af dat bij volwassenen, die geen vitamine A via de voeding opnemen, de lichaamsvoorraad vitamine A met ca. 0,5% per dag afneemt. In combinatie met een minimaal aanvaardbare levervoorraad van 20 mcg retinol/g berekent Olson de minimumbehoefte van mannen en vrouwen op 6,7 RE/kg lichaamsgewicht/dag (13).

### 6.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.

De levervoorraad bij de zuigeling direct na de geboorte is beperkt en het gehalte aan retinol en retinolbindend eiwit van het plasma is lager dan dat bij de moeder (18,19). Het retinolgehalte van de lever van de zuigeling bedraagt ca. 15 mcg/g en de totale lichaamsvoorraad ca. 2 mg retinol (20). Behalve voor de instandhouding van lichaamsfuncties heeft de zuigeling vitamine A nodig voor groei en voor de vorming van een adequate levervoorraad. De zuigeling is door deze extra behoefte gevoelig voor de ontwikkeling van een vitamine A tekort.

Uit onderzoek bij 0-2 jarigen kan worden afgeleid dat bij een inneming van 105 tot 330 mcg retinol/dag een normale groei en een goede weerstand tegen infecties worden bereikt. Een hoeveelheid retinol van  $\leq 180$  mcg/dag zou echter niet toereikend zijn om een adequate levervoorraad op te bouwen (16).

Volgens de commissie kan er van worden uitgegaan dat het vitamine A gehalte van de moedermelk van goed gevoede vrouwen in Nederland toereikend is om in de vitamine A behoefte van de zuigeling te voorzien.

Van kinderen ouder dan 2 jaar zijn geen goed interpreteerbare onderzoeken naar de behoefte aan vitamine A beschikbaar.

## *vitamine A*

### **6.2.3. Zwangerschap en lactatie.**

Tijdens de ontwikkeling van de foetus reguleert de placenta het transport van retinol van de vrouw naar de foetus. De hoeveelheid retinol die in de foetus wordt vastgelegd is gering (21). Olson geeft echter aan dat de foetus gedurende de laatste 3 maanden van de zwangerschap per dag 200 mcg vitamine A verbruikt (13). Om de levervoorraad van de vrouw in stand te houden zou gedurende het laatste trimester van de zwangerschap per dag 200 mcg vitamine A extra moeten worden opgenomen.

Het retinolgehalte van moedermelk van goed gevoede vrouwen in Europa en de Verenigde Staten varieert van 400-700 mcg/l (13). Uitgaande van een gemiddeld retinolgehalte van moedermelk van 550 mcg/l is gedurende de lactatieperiode 440 mcg vitamine A per dag extra nodig.

### **6.2.4. Biologische beschikbaarheid.**

Retinol(derivaten) en provitamine A carotenoïden worden niet in dezelfde mate geabsorbeerd. Aangenomen wordt dat bij een inneming in fysiologische hoeveelheden de absorptie van retinol(derivaten) in de darm vrijwel volledig is, terwijl carotenoïden slechts voor 20 tot 50% worden geabsorbeerd. Bij inneming van hogere doses daalt het absorptiepercentage voor de retinol(derivaten) tot 60 à 80 en voor provitamine A carotenoïden tot minder dan 10 (13,22).

De mate van activiteit van provitamine A carotenoïden is behalve van het absorptiepercentage afhankelijk van de mate waarin zij worden omgezet in retinol. Wat dit laatste betreft wordt ervan uitgegaan dat  $\beta$ -caroteen voor maximaal 50% wordt omgezet in retinol. Voor de overige provitamine A carotenoïden wordt deze omzetting gemiddeld op 25% gesteld (23). Algemeen wordt aangenomen dat kinderen tot ca. 1 jaar onvoldoende in staat zijn provitamine A carotenoïden in retinol om te zetten.

De vitamine A activiteit van een voeding uitgedrukt in retinolequivalenten wordt met gebruik van de equivalenties, zoals vermeld in §6.1.1., als volgt berekend:

$$\text{mcg retinol} + \frac{\text{mcg } \beta\text{-caroteen}}{6} + \frac{\text{mcg overige provitamine A carotenoïden}}{12}$$

### **6.2.5. Toxiciteit.**

#### *Vitamine A.*

Wanneer vitamine A wordt ingenomen in hoeveelheden groter dan het lichaam kan metaboliseren, kan dit een intoxicatie tot gevolg hebben. Acute intoxicatie kan plaatsvinden na inneming van een eenmalige zeer hoge dosis, maar ook inneming van grote hoeveelheden vitamine A gedurende een lange periode kan toxisch zijn. Zodra de opslagcapaciteit van de lever voor vitamine A wordt overschreden ontstaan er verschijnselen van hypervitaminose A. Het vitamine A gehalte van de lever bedraagt in die situatie tenminste het tienvoudige van het gemiddelde niveau van 150 mcg retinol/g (24,25). Resultaten van zowel onderzoek bij de mens als dierexperimenteel

onderzoek geven aan dat vitamine A intoxicatie optreedt wanneer de bindingscapaciteit van het retinolbindend eiwit verzadigd is. Vitamine A is dan in de vorm van retinylesters of gebonden aan lipoproteïnen in verhoogde concentraties in het bloed aanwezig en is in die vorm direct beschikbaar voor de cel, waardoor onder andere specifieke membraanschade kan ontstaan. Het retinolbindend eiwit in het bloed zou niet alleen de voorziening van de weefsels met retinol reguleren, maar ook de weefsels beschermen tegen de oppervlakte-actieve eigenschap van vitamine A, waaraan deze membraanschade wordt toegeschreven (26,27).

Verschijnselen van hypervitaminose A bij de mens zijn onder andere: ernstige hoofdpijn, algehele zwakte, misselijkheid en duizeligheid. Chronische overdosering kan resulteren in vermoeidheidsverschijnselen, slecht slapen, verlies van eetlust, oogafwijkingen, huidafwijkingen, pijnlijke ledematen en gewrichten, skeletafwijkingen en milt- en leververgroting (24). Bij de zuigeling worden bij hypervitaminose A vaak tekenen van een verhoogde hersendruk (bomberende fontanel) gezien.

Uit de literatuur blijkt dat het voorkomen van hypervitaminose A bij de mens voornamelijk is toe te schrijven aan een verkeerd gebruik van vitaminepreparaten zowel bij zelfmedicatie als bij een voorgeschreven gebruik, bijvoorbeeld ter bestrijding van huidafwijkingen. Tevens blijkt overdosering via de voeding altijd het gevolg te zijn van een overmatige consumptie van lever (28,29).

Algemeen wordt aangenomen dat de verschijnselen van hypervitaminose A reversibel zijn. Niet duidelijk is of dit ook geldt voor de pathologische afwijkingen die, zij het minder algemeen, in de lever zijn vastgesteld (30).

In dierexperimenteel onderzoek zijn embryotoxische en teratogene effecten waargenomen na toediening van hoge doses vitamine A. Voor een overzicht van deze onderzoeken wordt verwezen naar (31).

Bij de mens zijn teratogene effecten vastgesteld na toediening van therapeutische doses (0,5-1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag) van het aan vitamine A verwante 13-cis-retinoïnezuur (32,33,34). Ook na inneming van hoge doses vitamine A zijn bij de foetus afwijkingen waargenomen die mogelijk duiden op een teratogeen of embryotoxisch effect van het vitamine (31,35,36).

Van een acute vitamine A intoxicatie is sprake wanneer de verschijnselen optreden 12-24 uur na de orale toediening van een eenmalige dosis. Grenswaarden waarboven verschijnselen van acute intoxicatie werden waargenomen zijn 22.500-90.000 RE bij zuigelingen, 60.000 RE bij kinderen van 1-6 jaar en 300.000 RE bij volwassenen (28,37,38).

Bij doseringen tot respectievelijk 400 en 600 RE/kg lichaamsgewicht/dag worden geen toxische effecten waargenomen. Voor zwangere vrouwen zou dit niveau ongeveer 200 RE/kg lichaamsgewicht/dag bedragen. Zuigelingen en kinderen vertonen verschijnselen van hypervitaminose A bij doseringen vanaf 750 RE/dag, waarbij de jongste kinderen het gevoeligst zijn (24,28).

Op grond van bovenstaande gegevens stelt de commissie het veilig niveau van inneming van vitamine A op 200 RE/kg lichaamsgewicht/dag. Bij een langdurige

## *vitamine A*

inneming van vitamine A op dit niveau zal waarschijnlijk geen hypervitaminose A optreden. Vanwege de mogelijke teratogeniteit van vitamine A zouden vrouwen gedurende de zwangerschap niet meer moeten opnemen dan 45 RE/kg lichaamsgewicht/dag (28). Met betrekking tot acute toxiciteit bij zwangere vrouwen is weinig duidelijkheid. Over de grenswaarden waarboven teratogene effecten zijn waargenomen is meer bekend dan over de grenzen waaronder een veilig niveau van inneming bestaat.

### *Provitamine A carotenoïden.*

Inneming van farmacologische hoeveelheden provitamine A carotenoïden leidt tot een hoog caroteengehalte van het plasma en een gele of oranje pigmentatie van de huid. Deze verschijnselen lijken geen invloed te hebben op de gezondheid en zullen langzaam verdwijnen na beëindiging van de overdosering (28). Voorts zijn in deze situatie meer algemene verschijnselen gerapporteerd zoals hoofd- en buikpijn, verkoudheid en het wegblijven van de menstruatie (39).

Een zeer hoge opneming van provitamine A carotenoïden, bijvoorbeeld  $\beta$ -caroteen, veroorzaakt geen overeenkomstig hoog retinolniveau in de weefsels en heeft ook geen hypervitaminose A tot gevolg. Twee fysiologische processen beschermen het lichaam tegen provitamine A carotenoïdenintoxicatie:

- De efficiëntie, waarmee de absorptie in de dunne darm plaatsvindt, neemt bij overdosering snel af.
- De omzetting van provitamine A carotenoïden in retinol in het lichaam vindt relatief zeer langzaam plaats.

## **6.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

### **6.3.1. Minimumbehoefte.**

Door Olson is de minimumbehoefte van de man berekend op ca. 500 mcg/RE/dag en van de vrouw op ca. 400 mcg RE/dag (zie §6.2.1.) (13). De commissie is echter van mening dat het door Olson gebruikte onderzoeksmodel teveel onzekerheden bevat. De commissie sluit zich aan bij de conclusie van Sauberlich et al en schat de minimumbehoefte voor volwassenen op 600 RE/dag (5). Deze hoeveelheid is voldoende om deficiëntieverschijnselen zoals afwijkingen in het elektroretinogram en veranderingen aan ogen en huid te voorkomen en het vitamine A gehalte van plasma op minimaal 0,7 mcmol/l te handhaven.

### **6.3.2. Adequaar niveau van inneming.**

Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om het adequate niveau van inneming te kunnen berekenen uit de minimumbehoefte. De commissie is van mening dat er sprake is van een adequaat niveau van inneming wanneer de levervoorraad vitamine A in stand kan worden gehouden. Op grond van de in §6.3.1 afgeleide minimumbehoefte verwacht de commissie dat een inneming van 1000 RE/dag door mannen en 800 RE/dag door vrouwen hiervoor toereikend is. De commissie sluit zich hierbij aan bij de aanbevelingen in de Verenigde Staten (23) en in Canada (40).

Voor zuigelingen wordt het adequate niveau van inneming op basis van het vitamine A gehalte in moedermelk op 450 RE/dag gesteld. Voor kinderen en adolescenten is het adequate niveau van inneming in navolging van de Amerikaanse National Research Council berekend door interpolatie van de hierboven vermelde niveaus voor zuigelingen en volwassenen, waarbij rekening is gehouden met factoren als lichaamsgewicht en groei (23). Het adequate niveau van inneming varieert van 400-1000 RE voor jongens en van 400-800 RE voor meisjes.

De commissie meent dat voor de duur van de zwangerschap het adequate niveau van inneming zou moeten worden verhoogd met 200 RE/dag. Dit niveau is toereikend om aan de vitamine A behoefte van de foetus te voldoen en de levervoorraad bij de vrouw in stand te houden. Voor de lactatieperiode kan worden berekend dat 450 RE/dag extra nodig zijn door het verlies aan vitamine A via moedermelk.

De adequate niveaus van inneming zijn weergegeven in tabel 6.1 Met het oog op de toxiciteit van vitamine A bij hoge doseringen gaat de voorkeur uit naar een voorziening met verhoudingsgewijs veel provitamine A carotenoïden.

Voor zuigelingen wordt, gezien de onzekerheid over de mogelijkheden om  $\beta$ -caroteen te benutten, geadviseerd tenminste voor 75% via vitamine A in de behoefte te voorzien.

Tabel 6.1. Adequaat niveau van inneming voor vitamine A per dag.

categorie/ leeftijd jr	retinol- equivalenten <sup>1)</sup>
zuigelingen	
0-½	450 <sup>2)</sup>
½-1	400
jongens	
1-4	400
4-7	500
7-10	700
10-13	1000
13-16	1000
16-19	1000
meisjes	
1-4	400
4-7	500
7-10	700
10-13	800
13-16	800
16-19	800
mannen	
19-22	1000
22-50	1000
50-65	1000
>65	1000
vrouwen	
19-22	800
22-50	800
50-65	800
>65	800
zwangeren	1000
zogenden	1250

#### 6.4. LITERATUUR

1. Anoniem. Nomenclature Policy: Generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. J Nutr 1987; 117: 7-14.
2. Wolf G. Vitamin A. In: Alfin-Slater RB, Kritchevsky D, eds. Human Nutrition. A comprehensive treatise. 3B Nutrition and the adult, Micronutrients. New York: Plenum Press, 1980; 97-204.
3. Olson JA. Vitamin A. In: Machlin L, ed. Handbook of vitamins. New York: Marcel Dekker, 1984; 1-43.
4. Commissie Nederlandse voedingsmiddelentabel. Nederlandse Voedingsmiddelentabel, 35e druk. 's-Gravenhage: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1987.
5. Sauberlich HE, et al. Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labeled retinol. Vit Horm 1974; 32: 251-75.
6. Voedingsraad. Factoren in de voeding en het ontstaan van kanker. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1986.
7. Marks J. A guide to the vitamins: Their role in health and disease. Lancaster: MTP Co, 1975.
8. WHO. Control of vitamin A deficiency and xerophthalmia. WHO Techn Rep Series 672. Geneva: WHO, 1982.
9. Olson JA. New approaches to methods for the assessment of nutritional status of the individual. Am J Clin Nutr 1982; 35: 1166-8.
10. WHO. Vitamin A deficiency and xerophthalmia. WHO Techn Rep Series 590. Geneva: WHO, 1976.
11. Loerch JD, et al. Response of plasma levels of vitamin A to a dose of vitamin A as an indicator of hepatic vitamin A reserves in rat. J Nutr 1979; 109: 778-86.
12. Amédée-Manesme O, et al. Relation of the relative dose response to liver concentrations of vitamin A in generally well-nourished surgical patients. Am J Clin Nutr 1984; 39: 898-902.

1) Zie §6.1.1.

2) Op basis van de voorziening met moedermelk. Deze hoeveelheid komt overeen met 80 RE per kg lichaamsgewicht per dag.

## vitamine A

13. Olson JA. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 704-16.
14. Hicks VA, et al. Metabolism, plasma transport and biliary excretion of radioactive vitamin A and its metabolites as a function of liver reserves of vitamin A in the rat. *J Nutr* 1984; 114: 1327-33.
15. Moore T. *Vitamin A*. Amsterdam: Elsevier, 1957.
16. Rodriguez MS, Irwin MI. A conspectus of research on vitamin A requirement of man. *J Nutr* 1972; 102: 909-68.
17. Hume EM, Krebs HA. Vitamin A requirements of human adults. Report of the vitamin A sub-committee of the Accessory Food Factors Committee. Med Res Counc Spec Rep Ser No 264. London: HMSO, 1949.
18. Baker H, et al. Vitamin profile of 174 mothers and newborns at paturation. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 58-65.
19. Jansson L, Nilsson B. Serum retinol and retinol-binding protein in mothers and infants at delivery. *Biol Neonate* 1983; 43: 269-71.
20. De Luca LM, et al. Recent advances in the metabolism and function of vitamin A and their relationship to applied nutrition. Report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG). New York: Nutrition Foundation, 1979.
21. Montreewasuwat N, Olson JA. Serum and liver concentrations of vitamin A in Thai fetuses as a function of gestational age. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 601-6.
22. Bieri JG, McKenna MC. Expressing dietary values for fat-soluble vitamins: changes in concepts and terminology. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 289-95.
23. National Research Council. Recommended dietary allowances. Washington: National Academy of Sciences, 1980.
24. Körner WF, Völlm J. New aspects of the tolerance of retinol in humans. *Int J Vit Nutr Res* 1975; 45: 363-72.
25. Raica N, et al. Vitamin A concentration in human tissues collected from five areas in the United States. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 291-6.
26. Malka AK, et al. Metabolism of retinol-binding protein and vitamin A in the rat. *J Lipid Res* 1975; 16: 180-5.
27. Smith FR, Goodman De WS. Vitamin A transport in human vitamin A toxicity. *New Engl J Med* 1976; 294: 805-8.
28. Bauernfeind JC. The safe use of vitamin A. Report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG). New York: Nutrition Foundation, 1980.
29. Mahoney CP, et al. Chronic vitamin A intoxication in infants fed chicken liver. *Pediatrics* 1980; 65: 893-6.
30. Forouhar F, et al. Hepatic pathology in vitamin A toxicity. *Annals Clin Lab Science* 1984; 14: 304-10.
31. Geelen JAG. Hypervitaminosis A induced teratogenesis. *CRC Crit Rev Toxicol* 1979; 351-75.
32. Kamm JJ, Nutley NJ. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 652-9.
33. Rosa FW. Teratogenicity of isotretinoin. *The Lancet* 1983; ii: 513.
34. Braun JT, et al. Isotretinoin dysmorphic syndrome. *The Lancet* 1984; i: 506-7.
35. Bernhardt IR, Dorsey DJ. Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in human infant. *Obstet Gyn* 1974; 43: 750-5.
36. Stänge L, et al. Hypervitaminosis A in early human pregnancy and malformations of the central nervous system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978; 57: 289-91.
37. Jenkins MY. Nutritional disorders. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1978: 73-85.
38. Hayes KC, Hegsted DM. Toxicity of the vitamins. In: *Toxicants occurring naturally in foods*. Washington: National Academy of Science, 1973.
39. Vakil DV, et al. Hypercarotenemia: A case report and review of the literature. *Nutr Res* 1985; 5: 911-7.
40. Department of National Health and Welfare, Canada. Dietary standard for Canada. Ottawa: Information Canada, 1975.



# 7. Vitamine D

<b>7.1. INLEIDING</b>	79
7.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	79
7.1.2. Fysiologische betekenis	79
7.1.3. Deficiëntieverschijnselen	80
7.1.4. Bepaling van de vitamine D status	81
<b>7.2. VITAMINE D BEHOEFTE</b>	82
7.2.1. Inleiding	82
7.2.2. Volwassenen	82
7.2.3. Ouderen	83
7.2.4. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	83
7.2.5. Zwangerschap en lactatie	84
7.2.6. Biologische beschikbaarheid	85
7.2.7. Factoren in de voeding die de behoefte aan vitamine D beïnvloeden	85
7.2.8. Toxiciteit	85
<b>7.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	86
7.3.1. Inleiding	86
7.3.2. Adequaat gebied van inneming	86
<b>7.4. LITERATUUR</b>	88

*vitamine D*

## **7.1. INLEIDING**

### **7.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.**

Vitamine D is een vetoplosbaar vitamine, dat in twee vormen voorkomt, namelijk ergocalciferol (vitamine D-2) en cholecalciferol (vitamine D-3). Vitamine D-3 is de vorm die bij mens en dier in de huid wordt gevormd onder invloed van ultraviolette B-straling (290-320 nm) van het zonlicht. Daarbij wordt 7-dehydrocholesterol (provitamine D-3) in de huid omgezet in precholecalciferol (previtamine D-3), dat vervolgens door thermische isomerisatie overgaat in cholecalciferol (vitamine D-3). Vitamine D-2 ontstaat onder invloed van ultraviolette straling uit ergosterol (provitamine D-2), een verbinding die in geringe hoeveelheden wordt aangetroffen in planten en micro-organismen. De naam vitamine D mag worden gebruikt voor alle steroïden met dezelfde biologische activiteit als cholecalciferol (1).

Vitamine D kan onder invloed van licht en in aanwezigheid van zuurstof reeds bij kamertemperatuur worden geoxydeerd. Onder uitsluiting van deze factoren is het vitamine ook bij verhoogde temperatuur en in zuur of basisch milieu stabiel. Opslag, bewerking en bereiding van voedingsmiddelen hebben in het algemeen geen invloed op de activiteit van vitamine D.

Vitamine D kan op verschillende manieren door de mens worden verkregen: door blootstelling van de huid aan zonlicht (ultraviolet licht) en door opneming met het voedsel of in de vorm van preparaten. Omdat het lichaam zelf vitamine D kan vormen, voldoet het vitamine niet aan de klassieke definitie van het begrip vitamine. Vitamine D moet als een (pro)hormonale verbinding worden beschouwd (2).

Vitamine D komt uitsluitend voor in voedingsmiddelen van dierlijke herkomst. Deze voedingsmiddelen bevatten over het algemeen echter weinig tot zeer weinig vitamine D. Een uitzondering hierop vormen vette vissoorten met een wat hoger vitamine D gehalte (3). In Nederland worden margarine, halvarine en bak- en braadproducten verplicht verrijkt met vitamine D.

De FAO/WHO beveelt aan de inneming van vitamine D weer te geven als microgrammen cholecalciferol. De activiteit van 1 mcg cholecalciferol komt overeen met 40 internationale eenheden (IE) vitamine D (4).

### **7.1.2. Fysiologische betekenis.**

Vitamine D is samen met het parathyroidhormoon en wellicht calcitonine nodig voor de stimulatie van het calcium- en fosfaattransport in de darm, de mineralisatie van het skelet en de mobilisatie van calcium uit het skelet (5).

Oraal ingenomen vitamine D wordt onder invloed van gal in het ileum geabsorbeerd. Na absorptie wordt het, gebonden aan chylomicronen, naar de lever getransporteerd. In de huid gevormd vitamine D-3 wordt afgestaan aan het bloed en, gebonden aan een specifiek eiwit, naar de lever getransporteerd. Om biologisch actief te kunnen zijn moet vitamine D worden omgezet in de gehydroxyleerde vormen. Vitamine D-2 en D-3 vormen waarschijnlijk overeenkomstige metaboliëten met dezelfde

## *vitamine D*

fysiologische eigenschappen. Met name in de lever (microsomen) wordt onder invloed van het enzym vitamine D 25-hydroxylase uit vitamine D 25-hydroxy-vitamine D (25-OHD) gevormd. Het 25-OHD wordt vervolgens in het bloed gebracht. In de nieren (in de mitochondria van de cortex) wordt onder invloed van het enzym 1- $\alpha$ -hydroxylase uit 25-OHD het 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25-diOHD) gesynthetiseerd. Het 1,25-diOHD is de eigenlijke fysiologisch actieve vorm van vitamine D. Het bindt aan de mucosacellen van de darmwand en bevordert daardoor zowel het transport van calcium als van fosfaat door de darmwand. Voorts stimuleert het de tubulaire reabsorptie van calcium in de nier. De mineralisatie van de harde weefsels wordt waarschijnlijk niet direct, maar wel indirect door 1,25-diOHD bevorderd via de invloed op het calciumgehalte van het bloed (5).

De fysiologische betekenis van andere hydroxymetabolieten is onduidelijk (6). Bij het mineralisatieproces zou 24,25-dihydroxy-vitamine D van betekenis kunnen zijn via een positieve invloed op de calcificatie van de harde weefsels en/of door remming van de parathyroïdhormoonsecretie (7). Er zijn recent aanwijzingen gepubliceerd die het waarschijnlijk maken dat van vitamine D afgeleide verbindingen ook van betekenis zijn in de stofwisseling in andere weefsels.

### **7.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

#### *Bij dieren.*

Een tekort aan vitamine D leidt tot een verslechtering van de algemene conditie (verlies van eetlust, gewichtsverlies) (varkens, kippen). De meer specifieke verschijnselen betreffen stoornissen in het zenuwstelsel en de spieren (varkens), botafwijkingen (kippen, huisdieren) en stoornissen in de voortplanting (afname van de eierproductie en misvormingen van het embryo bij kippen) (8).

#### *Bij de mens.*

Bij een tekort aan vitamine D is het mineralisatieproces van de harde weefsels verstoord. Rachitis is het ziektebeeld dat het gevolg is van een vitamine D deficiëntie op jonge leeftijd. De skeletafwijkingen bij rachitis worden gekarakteriseerd door een laag calciumgehalte van het bot en structurele afwijkingen voornamelijk op de plaatsen waar het bot groeit: de zogenaamde epifysair lijnen. Uitwendige kenmerken zijn verdikking van de uiteinden van de botten in de buurt van de gewrichten, knobbels aan de ribben op de plaats waar been overgaat in kraakbeen (rachitische rozenkrans), weekheid van de botten, weke plekken op de overgang van het achterhoofdsbeen en de wandbeenderen en osteoïdevorming op de wandbeenderen en het voorhoofdsbeen, vertraagde tandvorming en dergelijke. Bovendien hebben kinderen met rachitis een lage spiertonus en amino-acidurie. Voorts is het fosfaatgehalte van het serum verlaagd en het gehalte aan alkalische fosfatase verhoogd. Het calciumgehalte van het serum daarentegen behoeft niet altijd verlaagd te zijn (2).

Bij volwassenen ontstaat door een tekort aan vitamine D osteomalacie. De belangrijkste verschijnselen hierbij zijn spierzwakte, botpijn en verkrommingen van het skelet die ontstaan door ontkalking van het botweefsel. Bijkomende oorzaken van osteomalacie kunnen zijn een te geringe calciuminneming en een tekort aan oestrogenen bij vrouwen in de menopauze (9).

#### 7.1.4. Bepaling van de vitamine D status.

##### *Vitamine D en metabolieten.*

Gezien het belang van hydroxy-metabolieten van vitamine D, lijkt het voor een vaststelling van de vitamine D status gewenst om de concentraties van deze metabolieten in het bloed te bepalen. De concentraties van deze verbindingen in plasma zijn relatief laag tot zeer laag. De hoogste concentraties in plasma worden gevonden voor 25-OHD (ca. 20-100 nmol/l), gevolgd door vitamine D (0-25 nmol/l), 24,25-diOHD (2-10 nmol/l) en 1,25-diOHD (4-14 nmol/l). Het 25-OHD heeft van deze verbindingen de langste halfwaardetijd (ca. 20 dagen) in plasma (10).

In onderzoek naar de voedingstoestand wordt de vitamine D status gewoonlijk beoordeeld aan de hand van de 25-OHD concentratie in serum (11). Dit gehalte reageert op veranderingen in de voorziening met vitamine D. Bij de mens is een toeneming van het 25-OHD niveau in serum gerapporteerd bij een toenemende orale vitamine D dosering (12). Daarnaast is vastgesteld dat het 25-OHD gehalte van het serum onder invloed van de hoeveelheid ultraviolet (zon)licht fluctueert met het seizoen (13). Het 1,25 diOHD daarentegen wordt in het bloed onder invloed van terugkoppingsmechanismen ook bij een inadequate vitamine D voorziening geruime tijd binnen nauwe grenzen gehouden. De concentratie van 1,25-diOHD in serum is daarom klinisch van meer belang dan in het kader van de beoordeling van de voedingstoestand, met name in relatie tot de nierfunctie (5).

##### **Functionele parameters.**

##### *Botdichtheid.*

Gezien het belang van vitamine D voor de handhaving van de integriteit van het skelet, zou voor screening van bevolkingsgroepen de bepaling van de botdichtheid met behulp van fotonabsorptiemetrie of röntgenstraling in principe geschikt zijn als een functionele parameter van de vitamine D status. Een beperking van deze methode is echter, dat hierbij voornamelijk de botdichtheid van de schorslaag van de beenderen wordt bepaald. Voorts staat het feit dat bij deze metingen van radioactieve straling wordt gebruik gemaakt, toepassing op ruime schaal in de weg.

##### *Alkalische fosfatase-activiteit.*

Het enzym alkalisch fosfatase wordt door de beenvormende cellen (osteoblasten) uitgescheiden; een verhoogde activiteit van deze cellen bij rachitis en osteomalacie gaat gepaard met een verhoogde activiteit van alkalisch fosfatase in het serum. Aan de specificiteit en gevoeligheid van deze parameter wordt echter getwijfeld omdat dit enzym ook door de lever wordt gesynthetiseerd en ook onder verschillende andere pathologische omstandigheden is verhoogd. Voor een detectie van subklinische vitamine D deficiëntie is deze parameter daarom niet betrouwbaar. Voorts is de activiteit van alkalisch fosfatase in het serum afhankelijk van leeftijd en geslacht (14).

##### *Calcium en fosfaat.*

De concentratie van calcium in serum wordt binnen nauwe grenzen gehandhaafd. Rachitis gaat gepaard met een verlaagde anorganische fosfaatconcentratie in het serum en meestal ook met een verlaagde calciumconcentratie in het serum. Bij vitamine D afhankelijke rachitis is de calciumexcretie met de urine verlaagd en die van

## *vitamine D*

anorganisch fosfaat verhoogd. Bij osteomalacie bij volwassenen is de concentratie van calcium in het serum meestal verlaagd. Lage serumwaarden worden echter ook gerapporteerd bij andere aandoeningen zoals hypocalcemie, hypoalbuminemie en chronische nierafwijkingen (14). De calcium- en fosfaatniveaus in serum en urine worden dan ook niet beschouwd als geschikte parameters voor de vaststelling van een subklinisch vitamine D tekort (15).

## **7.2. VITAMINE D BEHOEFTE**

### **7.2.1. Inleiding.**

De hoeveelheid vitamine D, die nodig is voor een normale regulatie van de calcium- en fosfaatstofwisseling en een normale stofwisseling in de harde weefsels, is niet bekend. Dit wordt met name veroorzaakt doordat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over de hoeveelheid vitamine D die in de huid ontstaat onder invloed van blootstelling van de huid aan het zonlicht. Voorts is het niet duidelijk voor welke periode het in de huid gevormde vitamine D voor het lichaam beschikbaar blijft.

De hoeveelheid previtamine D-3 die in de huid wordt gevormd is afhankelijk van de duur en de intensiteit van de straling maar blijkt nooit meer dan 15% van het niveau van 7-dehydrocholesterol in de huid te bedragen. In een gepigmenteerde huid is de vorming van previtamine D-3 vertraagd maar uiteindelijk kan hetzelfde niveau worden bereikt (16,17).

Theoretisch zou de mens door blootstelling van de huid aan zonlicht in de behoefte aan vitamine D kunnen voorzien. In Nederland en in gebieden met een vergelijkbare geografische ligging en klimaat is gedurende bepaalde maanden van het jaar de mate van ultraviolette straling in het zonlicht echter onvoldoende voor een voldoende vorming van vitamine D in de huid (13). Gedurende die periode wordt gebruik gemaakt van de vitamine D reserve van het lichaam, hetgeen tot uiting komt in een daling van het gehalte aan 25-OHD in het serum tijdens de wintermaanden (13,18,19). Bij een beperkte lichaamsreserve en/of een hoge vitamine D behoefte bijvoorbeeld tijdens de groeifase van het skelet zal bij een onvoldoende productie van vitamine D-3 in de huid exogeen vitamine D moeten worden opgenomen.

### **7.2.2. Volwassenen.**

De behoefte aan vitamine D hangt nauw samen met de calciumstofwisseling in het lichaam. Wanneer de groei van het skelet tot stilstand komt, vermindert de calciumbehoefte en overeenkomstig de behoefte aan vitamine D. Volwassenen die in de zomermaanden regelmatig van het zonlicht profiteren, hebben zeer waarschijnlijk geen exogeen vitamine D nodig (20). Aangevoerd is dat in Nederland bij gezonde zich buitenshuis begevende volwassenen gedurende de wintermaanden het niveau van 25-OHD in het serum daalt (18). Deze daling is echter niet van dien aard dat er sprake zou zijn van een beginnende vitamine D deficiëntie.

Voor volwassenen die niet of nauwelijks van de werking van het zonlicht kunnen profiteren is de vitamine D voorziening met de voeding wel van belang (13,21,22).

Er is echter weinig onderzoek uitgevoerd, waaruit de vitamine D behoefte onder deze omstandigheden kan worden afgeleid. Tijdens een verblijf van 68 dagen in een onderzeeboot was een voeding met gemiddeld 1,4 mcg vitamine D-3/dag niet toereikend om het serumniveau van 25-OHD te handhaven (23). Bij dit onderzoek bleken personen waarbij het 25-OHD gehalte van het serum gelijk bleef of steeg gemiddeld 4,3 mcg vitamine D met de voeding op te nemen (23). Door de aanwezigheid van een uitschieter van 20 mcg in deze gemiddelde inneming ligt het niveau van inneming waarmee daling van het 25-OHD gehalte van het serum kan worden voorkomen vermoedelijk lager.

Uit onderzoek bij patiënten met osteomalacie is gebleken dat een inneming van 3 mcg vitamine D gedurende een aantal dagen al voldoende was om de calciumbalans bij deze patiënten te normaliseren (24). Patiënten met osteomalacie na een gastrectomie reageerden positief op toediening van een injectie met 2,5 mcg per dag of met 25 mcg vitamine D per week (25).

Op grond van bovenstaande gegevens concludeert de commissie dat de behoefte aan vitamine D bij volwassenen die niet of nauwelijks van zonlicht profiteren ongeveer 2,5 mcg per dag bedraagt.

### **7.2.3. Ouderen.**

De vitamine D status fluctueert ook bij ouderen met de seizoenen (26,27). Met name bij gehospitaliseerde ouderen worden gedurende het hele jaar lage gehalten van 25-OHD in het serum waargenomen. Dit wordt met name veroorzaakt door een geringe blootstelling aan zonlicht die niet wordt gecompenseerd door een voldoende inneming van vitamine D via de voeding (28,29,30). Ook een vermindering van de nierfunctie kan de vitamine D status ongunstig beïnvloeden. Een verslechtering van de vitamine D status bevordert het ontstaan van osteomalacie en het optreden van botbreuken, vooral van de heup (30,31). Vrouwen zijn hiervoor extra kwetsbaar in verband met het proces van botontkalking dat tijdens de menopauze inzet en waardoor vrouwen snel een aanzienlijke hoeveelheid botmateriaal verliezen ongeacht de vitamine D status.

De vitamine D status van ouderen is te verbeteren door zowel blootstelling aan ultraviolette straling als door opname van exogeen vitamine D (21,22,32,33,34). De hoeveelheid exogeen vitamine D die bij uitsluiting van zonlicht nodig is om een gehalte van 20 nmol/l 25-OHD van het serum te handhaven bedraagt volgens Newton et al 4 mcg/dag (22). Bij geïnstitutionaliseerde bejaarden bleek suppletie met 8 mcg vitamine D het 25-OHD gehalte van het serum binnen 3 maanden op 60-70 nmol/l te brengen (34).

### **7.2.4. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.**

Bij zuigelingen die a terme zijn geboren is bij een dagelijkse inneming van 2,3 mcg vitamine D een adequate absorptie van calcium in de darm evenals een goede groeisnelheid en een normale mineralisatie van het skelet waargenomen. In deze onderzoeken had een inneming van 7,5-10 mcg/dag een iets hogere absorptie van

## *vitamine D*

calcium in de darm en enige verhoging van de groeisnelheid tot gevolg. Bij een inneming van 20 mcg/dag werd geen verbetering van de calciumabsorptie meer waargenomen. De onderzoeken werden uitgevoerd in een gebied met een zonnig klimaat. Het is niet duidelijk in hoeverre de zuigelingen van zonlicht hebben geprofiteerd (35).

Voor zover bekend is er geen onderzoek uitgevoerd naar de vitamine D behoefte van kinderen. Verspreid over de wereld wordt bij kinderen, met name in de leeftijd tot 7 jaar, zonder vitamine D profylaxe regelmatig rachitis waargenomen. Dit geldt ook in gebieden waar in principe voldoende zonlicht beschikbaar is (4). Het is daarom aannemelijk dat, mede gezien de groeifase waarin deze kinderen verkeren, exogeen vitamine D moet worden opgenomen. Bij kinderen die werden gesuppleerd met 7,5-10 mcg vitamine D was de calcium- en fosfaatretentie normaal (35).

In Nederland en in andere Noordepese landen is rachitis door de invoering van vitamine D profylaxe bij zuigelingen en kinderen vrijwel verdwenen. Hoe belangrijk deze profylaxe is blijkt uit het weer optreden van rachitis bij groepen die uit onwetendheid (etnische minderheden) of vanwege een leefregel (macrobioten, antroposofen) geen vitamine D profylaxe toepassen (36,37). Daarbij verhogen een gepigmenteerde huid en het om sociaal-culturele redenen overmatig bedekken van het lichaam met kleding in het Nederlandse klimaat de kans op het ontwikkelen van rachitis. Zowel bij 8- als bij 11-jarige Marokkaanse en Turkse kinderen in Nederland is aangetoond dat de vitamine D status aan het eind van de winter marginaal is (38,39).

Door de FAO/WHO wordt de behoefte aan vitamine D voor zuigelingen en kinderen tot zeven jaar op 10 mcg gesteld (4). Voor oudere kinderen wordt ervan uitgegaan dat een inneming van 2,5 mcg vitamine D/dag bij een voldoende blootstelling aan zonlicht toereikend moet zijn. Dit geldt ook tijdens de groeisput.

### **7.2.5. Zwangerschap en lactatie.**

Tijdens de zwangerschap is een adequate voorziening met vitamine D van belang om een toename in de absorptie van calcium te kunnen bewerkstelligen die nodig is om in de behoefte van de foetus te kunnen voorzien.

Waargenomen is dat het 1,25 OHD gehalte van het plasma van de vrouw stijgt naarmate de zwangerschap vordert en verhoogd blijft tijdens de lactatieperiode (40). Mede onder invloed hiervan begint de zwangere vrouw al tijdens de eerste helft van de zwangerschap extra calcium te absorberen. In totaal wordt 25 tot 30 g calcium vastgelegd in de foetus.

Over het verloop van het 25-OHD gehalte van het serum tijdens de zwangerschap wordt in de literatuur niet eenduidig gerapporteerd. Zowel een stijging als een daling tijdens de zwangerschap is waargenomen, er is echter niet altijd gecorrigeerd voor seizoensinvloeden. Bij Nederlandse vrouwen werd gemiddeld een vrijwel constant niveau van 25-OHD in het serum tijdens de zwangerschap waargenomen (41). Het 25-OHD gehalte van het serum van vrouwen die werden gesuppleerd met 10 mcg vitamine D vanaf de 12e week van de zwangerschap was hoger dan van vrouwen in een controlegroep (42). Vitamine D suppletie tijdens de zwangerschap heeft voorts



een duidelijk gunstige invloed op het calcium-, het fosfor- en het 25-OHD gehalte van het plasma van het pasgeboren kind (42,43,44). Daarnaast wordt door vitamine D suppletie van zwangere vrouwen met een marginale vitamine D status het ontstaan van hypocalciëmie bij het pasgeboren kind tegengegaan (43).

Moedermelk bevat een zodanig geringe hoeveelheid vitamine D (metabolieten) dat de lacterende vrouw hiervoor geen extra vitamine D uit de voeding hoeft in te nemen (45). In het algemeen wordt echter aangenomen dat de vitamine D behoefte tijdens de lactatieperiode is verhoogd in verband met de hoeveelheid calcium die extra moet worden geabsorbeerd om te kunnen compenseren voor de calciumuitscheiding via moedermelk. Indien de vitamine D status van de vrouw goed is zou voor een kortdurende lactatieperiode geen extra vitamine D nodig zijn (46).

Hoewel de hoeveelheden vitamine D die tijdens zwangerschap en lactatieperiode extra nodig zou zijn moeilijk zijn te kwantificeren, wordt door FAO/WHO en door vele nationale commissies extra inneming van vitamine D tijdens de zwangerschap en de lactatieperiode aanbevolen.

#### **7.2.6. Biologische beschikbaarheid.**

Indien de aangeboden hoeveelheid niet te hoog is en de vetabsorptie niet is gestoord, wordt vitamine D voor ongeveer 50% geabsorbeerd (2).

#### **7.2.7. Factoren in de voeding die de behoefte aan vitamine D beïnvloeden.**

Tijdens het onderzoek naar de oorzaken van de hoge prevalentie van rachitis en osteomalacie bij Aziatische immigranten in Engeland is onder meer het effect van een hoog gehalte aan voedingsvezel in de voeding op de stofwisseling van vitamine D nagegaan. Aangetoond is dat een voeding waaraan 60 g zemelen per dag is toegevoegd de biologische halfwaardetijd van 25-OHD in plasma met 30% bekort (47). Dit zou kunnen duiden op een behoefteverhogend effect van zemelen.

#### **7.2.8. Toxiciteit.**

Een overmaat aan vitamine D kan door een verhoogde calciumabsorptie hypercalciëmie tot gevolg hebben. Chronische hypercalciëmie veroorzaakt afzetting van calciumzouten in de weke delen van het lichaam met als gevolg ernstige beschadiging van nieren, hart en bloedvaten. Daarnaast treden meer algemene vergiftigingsverschijnselen op zoals malaise, letargie, anorexie en obstipatie. Een aantal onderzoekers suggereert voorts, dat een overmaat vitamine D, al dan niet via een verhoging van het serumcholesterolgehalte het atherosclerotisch proces in de bloedvaten bevordert (48,49,50).

Het is bekend, dat vitamine D in doseringen van  $\geq 2000$  mcg/dag toxisch is. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat vitamine D in relatief lage doseringen, vanaf 25 mcg/dag verantwoordelijk is voor het ontstaan van infantiele hypercalciëmie (51).

## *vitamine D*

Omdat de individuele gevoeligheid voor een overmaat vitamine D sterk varieert, is het niet mogelijk een minimale toxische dosis vast te stellen (52,53).

Met het oog op de potentiële risico's adviseert de commissie zowel voor kinderen als voor volwassenen de inneming te beperken tot het adequate gebied van inneming. In elk geval zou niet meer dan 25 mcg vitamine D per dag moeten worden opgenomen.

### **7.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

#### **7.3.1. Inleiding.**

Op grond van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk de minimumbehoefte aan vitamine D in de voeding vast te stellen. Wel is het volgens de commissie mogelijk een adequaat gebied van inneming vast te stellen, waarbinnen de voorziening zou moeten plaatsvinden. De ondergrens van dit gebied geeft de minimaal in te nemen hoeveelheid vitamine D aan bij omstandigheden die gunstig zijn voor de vorming van vitamine D in de huid. Bij het vaststellen van de bovengrens is de commissie er vanuit gegaan dat deze hoeveelheid de behoefte aan vitamine D dekt in situaties waarbij door een te geringe blootstelling aan ultraviolette straling (zonlicht) geen vitamine D in de huid wordt gevormd.

#### **7.3.2. Adequaar gebied van inneming.**

##### *Volwassenen.*

Op grond van de gegevens die zijn vermeld in §7.2. komt de commissie tot de conclusie dat volwassenen bij normale blootstelling aan zonlicht geen vitamine D met de voeding hoeven op te nemen. Volwassenen die onvoldoende van het zonlicht profiteren zouden 2,5 mcg vitamine D/dag met de voeding moeten opnemen. Het adequate gebied van inneming voor volwassenen wordt dan ook vastgesteld op 0-2,5 mcg vitamine D/dag.

De commissie vindt het gewenst dat gezonde ouderen vanaf 65 jaar minimaal 2,5 mcg vitamine D met de voeding opnemen om een adequate vitamine D status te kunnen waarborgen. Onder condities die ongunstig zijn voor de vorming van vitamine D in de huid zou door hen 5 mcg vitamine D/dag moeten worden opgenomen. Het adequate gebied van inneming wordt voor deze leeftijdscategorie dan ook vastgesteld op 2,5-5 mcg vitamine D/dag.

##### *Zuigelingen.*

De commissie is op grond van de in §7.2. vermelde gegevens en na consultatie van een aantal hoogleraren kindergeneeskunde in Nederland van oordeel dat zuigelingen, ongeacht de mate van blootstelling aan zonlicht, tenminste 10 mcg vitamine D/dag moeten innemen. Gezien de bestaande onzekerheden, de individuele variatie in de behoefte en de klimatologische omstandigheden in Nederland wordt door de commissie het adequate gebied van inneming op 10-15 mcg vitamine D/dag gesteld.

Moedermelk bevat te weinig vitamine D om in de behoefte van de zuigeling te voorzien. Aanbevolen wordt in elk geval na de derde maand 10-15 mcg vitamine D als profylactische dosis in de vorm van een vitamine D preparaat te geven.

De hoeveelheid vitamine D in volledige zuigelingenvoeding is afgestemd op het door de commissie aanbevolen adequate gebied van inneming. Een extra profylactische dosis via een vitamine D preparaat is in de situatie waarin een zuigeling met een dergelijke voeding wordt gevoed in verband met het toxicologische risico onjuist. Als de volledige zuigelingenvoeding nog slechts een beperkt deel van de totale voeding van de zuigeling uitmaakt, moet naar verhouding extra vitamine D worden gesuppleerd tot het niveau van de aanbeveling.

Indien de zuigeling geen borstvoeding of volledige zuigelingenvoeding krijgt dient de profylactische dosis vanaf de leeftijd van twee weken te worden gegeven.

#### *Kinderen van 1-7 jaar.*

De commissie is van mening dat kinderen in de groeifase exogeen vitamine D moeten innemen. Omdat uit de praktijk blijkt dat kinderen in deze leeftijdsgroep wanneer geen vitamine D profylaxe wordt gebruikt de kans lopen rachitis te ontwikkelen, pleit de commissie voor de voortzetting van de vitamine D profylaxe. Het adequate gebied van inneming wordt op 10-15 mcg vitamine D/dag gesteld. Deze hoeveelheid kan niet uit de gebruikelijke voeding worden verkregen. Aanvulling met een vitamine D preparaat is dus nodig. De commissie beveelt aan kinderen tot 4 jaar gedurende het gehele jaar extra vitamine D te geven. Bij kinderen vanaf 4 jaar zou de vitamine D profylaxe in de zomermaanden, bij voldoende blootstelling aan zonlicht, achterwege kunnen blijven. In die situatie dient minimaal 2,5 mcg vitamine D met de voeding te worden opgenomen.

#### *Oudere kinderen en adolescenten (7-19 jaar).*

De commissie gaat er vanuit dat kinderen in de leeftijdsgroep van 7-19 jaar voor een (groot) deel via de vorming van vitamine D in de huid onder invloed van blootstelling aan zonlicht in hun behoefte aan vitamine D kunnen voorzien. Zolang er sprake is van groei van het skelet zou volgens de commissie tenminste 2,5 mcg vitamine D/dag met de voeding moeten worden opgenomen. Tijdens de groeispurt wordt een inneming van 5 mcg vitamine D/dag wenselijk geacht. Deze hoeveelheid wordt ook aanbevolen voor kinderen die niet, of in onvoldoende mate, van zonlicht kunnen profiteren. Het adequate gebied van inneming wordt hiermee gesteld op 2,5-5 mcg vitamine D/dag.

Gezien de marginale vitamine D status die is vastgesteld bij kinderen met een donkere huidskleur (38,39) wordt aanbevolen voor deze kinderen de gebruikelijke profylaxe (10-15 mcg vitamine D/dag) gedurende de wintermaanden voort te zetten tot het moment dat de groei is voltooid. In de situatie waarin dergelijke kinderen tijdens de zomermaanden niet of nauwelijks kunnen profiteren van zonlicht, zou deze profylaxe gedurende het gehele jaar moeten plaatsvinden.

#### *Zwangeren en lacterenden.*

Het is onduidelijk in welke mate de zwangere vrouw extra vitamine D nodig heeft. In verband met de verhoogde calciumbehoefte en de daarmee gepaard gaande behoefte aan vitamine D acht de commissie suppletie met maximaal 10 mcg/dag

## vitamine D

gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap gewenst. Deze hoeveelheid stelt de vrouw in staat een optimale botconditie te handhaven, hetgeen in verband met de te verwachten botontkalking op latere leeftijd door de commissie wenselijk wordt geacht.

Ook tijdens de lactatieperiode kan, indien er sprake is van een onvoldoende vorming van vitamine D in de huid, suppletie met maximaal 10 mcg vitamine D/dag gewenst zijn.

Het adequate gebied van inneming voor de verschillende leeftijdscategorieën is weergegeven in tabel 7.1.

### 7.4. LITERATUUR

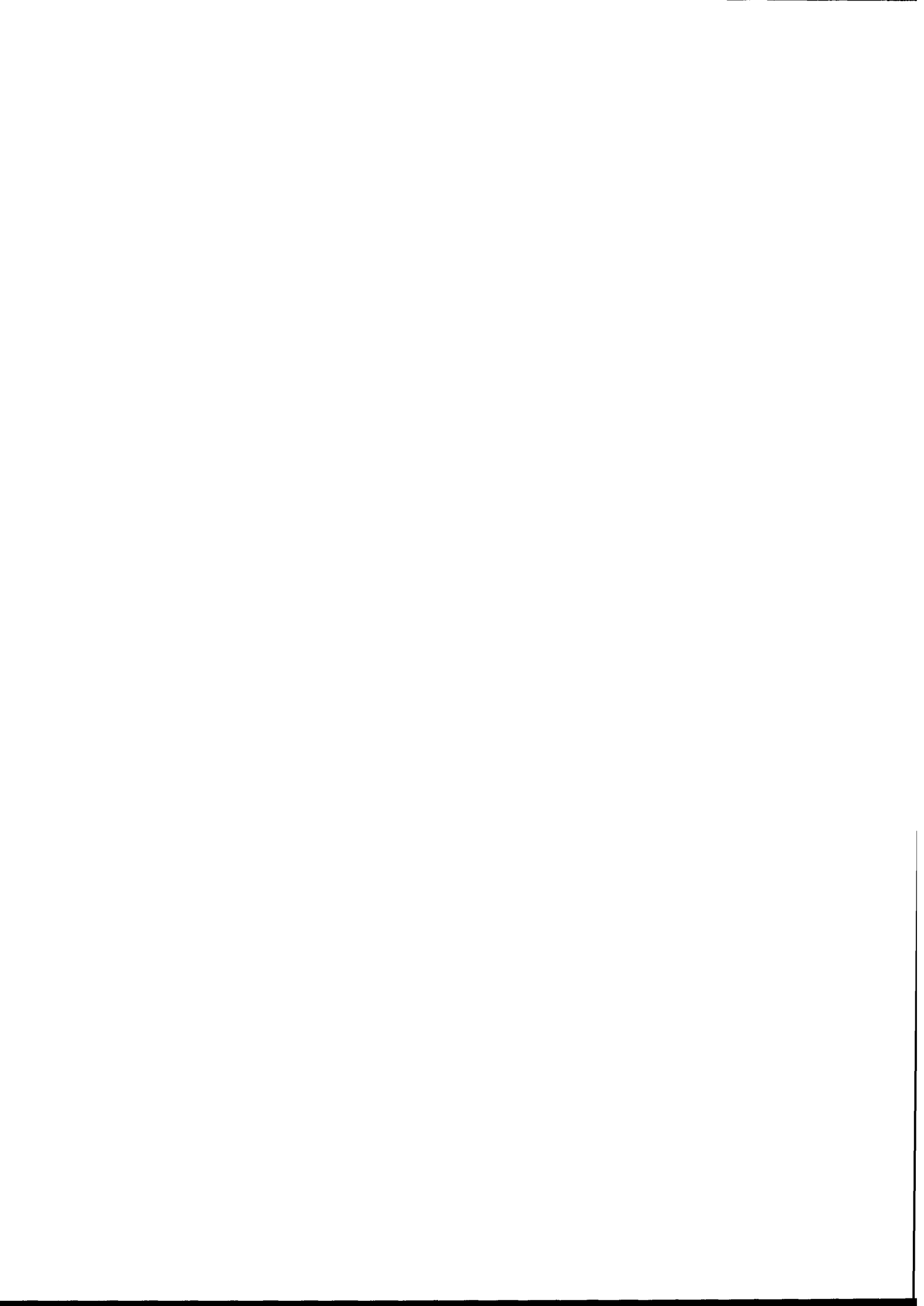
1. Anoniem. Nomenclature policy: Generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. *J Nutr* 1987; 117: 7-14.
2. Miller BE, Norman AW. Vitamin D. In: Machlin LJ, ed. *Handbook of vitamins. Nutritional, biochemical and clinical aspects*. New York: Marcel Dekker, 1984: 45-97.
3. *Commissie Nederlandse voedingsmiddelen tabel. Nederlandse Voedingsmiddelen tabel*, 35e druk. 's-Gravenhage: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1987.
4. FAO/WHO. Requirement of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B<sub>12</sub>, folate and iron. WHO Techn Rep Series 452: 31. Geneva: WHO, 1970.
5. Haussler MR, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. *New Engl J Med* 1977; 297: 974 en 1041.
6. DeLuca HF. Some new concepts emanating from a study of the metabolism and function of vitamin D. *Nutr Rev* 1980; 38: 169-82.
7. Ornoy A, et al. 24,25 dihydroxyvitamin D is a metabolite of vitamin D essential for bone formation. *Nature* 1978; 276: 517.
8. Marks JA. A guide to the vitamins: Their role in health and disease. Lancaster: MTP Co, 1975.
9. Hodkinson HM, et al. Sunlight, vitamin D and osteomalacia in the elderly. *The Lancet* 1973; i: 910-2.
10. Mawer EB, et al. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci* 1972; 43: 413-31.
11. Bouillon RA, De Laey P. Vitamin D status in man. *Fleurus, België: Institut National des Radioelements*, 1983.
12. Whyte MP, et al. Vitamin D bioavailability: serum 25-hydroxyvitamin D levels in man after oral, subcutaneous, intramuscular and intravenous vitamin D administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 906-11.
13. Devgun MS, et al. Vitamin D nutrition in relation to season and occupation. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1501-4.
14. Fairney A. The use of biochemical tests in the diagnosis of disorders of calcium metabolism. *Ann Clin Biochem* 1980; 17: 161-9.
15. Lamberg-Allardt C, et al. Vitamin D status of children and adolescents in Finland. *Ann Nutr Metab* 1986; 30: 267-72.
16. Holick MF, et al. Regulation of cutaneous previtamin D-3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981; 221: 590-3.
17. Anoniem. The photochemical formation of vitamin D in the skin. *Nutr Rev* 1984; 42: 341-3.
18. Juttmann JR, et al. Seasonal fluctuations in serum concentrations of vitamin D metabolites in normal subjects. *Br Med J* 1981; 282: 1349-52.
19. Vik T, et al. The vitamin D status of man at 70° North. *Scand J Clin Invest* 1980; 40: 227-32.
20. Poskitt EME, et al. Diet, sunlight and 25-hydroxy-vitamin D in healthy children and adults. *Brit Med J* 1979; 1: 221-3.

Tabel 7.1. Adequaat gebied van inneming voor vitamine D per dag.

categorie/ leeftijd jr	mcg <sup>1)</sup>
zuigelingen	
0-½	10-15 <sup>2,3)</sup>
½-1	10-15 <sup>3)</sup>
jongens	
1-4	10-15 <sup>3)</sup>
4-7	10-15 <sup>3,4)</sup>
7-10	2,5-5
10-13	2,5-5
13-16	2,5-5
16-19	2,5-5
meisjes	
1-4	10-15 <sup>3)</sup>
4-7	10-15 <sup>3,4)</sup>
7-10	2,5-5
10-13	2,5-5
13-16	2,5-5
16-19	2,5-5
mannen	
19-22	0-2,5
22-50	0-2,5
50-65	0-2,5
>65	2,5-5
vrouwen	
19-22	0-2,5
22-50	0-2,5
50-65	0-2,5
>65	2,5-5
zwangeren	
1e trimester	0-2,5
2e "	+10 <sup>3)</sup>
3e "	+10 <sup>3)</sup>
zogenden	+10 <sup>3)</sup>

- 1) 1 mcg = 40 IE.
- 2) Dit komt overeen met 2-3 mcg per kg lichaamsgewicht per dag.
- 3) Deze hoeveelheid kan niet via de gebruikelijke voeding worden verkregen. Aanvulling met een vitamine D preparaat is nodig. Voor nadere gegevens zie §7.3.
- 4) Gedurende de zomermaanden 2,5-5 mcg vitamine D per dag.

21. Lawson DEM, et al. Relative contribution of diet and sunlight to vitamin D state in the elderly. *Br Med J* 1979; 2: 303-5.
22. Newton HMV, et al. The relations between vitamin D-2 and D-3 in the diet and plasma 25 OHD<sub>2</sub> and 25 OHD<sub>3</sub> in elderly women in Great Britain. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 760-4.
23. Gilman SC, et al. Effect of a 68-day submarine patrol on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in healthy man. *Int J Vit Nutr Res* 1982; 52: 63-7.
24. Gough RK, et al. Nutritional osteomalacie. *The Lancet* 1964; ii: 1261-4.
25. Morgan DB, et al. Osteomalacia after gastrectomy; A responds to very small doses of vitamin D. *The Lancet* 1965; ii: 1089-91.
26. Lamberg-Allardt C. Vitamin D intake, sunlight exposure and 25-OH-D levels in the elderly during one year. *Ann Nutr Metab* 1984; 28: 144-50.
27. Bouillon RA, et al. Vitamin D status in the elderly: Seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxy-cholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 755-63.
28. Sheitawy M, et al. The contribution of dietary vitamin D and sunlight to the plasma 25 hydroxy-vitamin D in the elderly. *Human Nutr: Clin Nutr* 1984; 38C: 191-4.
29. McKenna MJ, et al. Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 101-9.
30. Lips P, et al. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 1005-10.
31. Dattani JT, et al. Vitamin D status of the elderly in relation to age and exposure to sunlight. *Human Nutr: Clin Nutr* 1984; 38C: 131-7.
32. Toss G, et al. Oral vitamin D and ultraviolet radiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly. *Acta Med Scand* 1982; 212: 157-61.
33. Nordin BEC, et al. A prospective trial of the effect of vitamin D supplementation on metacarpal bone loss in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 470-4.
34. Lips P, et al. The effect of long term vitamin D supplementation in the elderly. *Proceedings Osteoporose Symposium. Aalborg: 1987.*
35. Jeans PC. Vitamin D. *J Am Med Ass* 1950; 143: 177.
36. Schulpen TWJ. Opnieuw rachitis in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 610-3.
37. Nijhuis HGJ, et al. De terugkeer van een volksziekte: rachitis. *Epidemiologisch Bulletin 's-Gravenhage, 1982; 17: 7-15.*
38. Van de Velde HCM, et al. De vitamine D status van Marokkaanse, Turkse en Nederlandse 11-jarige schoolkinderen in Utrecht. *T Soc Gezondheidsz* 1986; 64: 370-5.
39. Meulmeester JF, et al. De voedingstoestand van Turkse en Marokkaanse kinderen in Nederland. *Voeding* 1988; 4: 84-9.
40. Kumar E, et al. Vitamin D and calcium hormones in pregnancy. *New Engl J Med* 1980; 302: 1143-5.
41. Van den Berg H, Bruinse HW. On the role of nutrition in normal human pregnancy. *Utrecht: Proefschrift, 1983.*
42. Cockburn F, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980; 11-4.
43. Brooke OG, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 751-4.
44. Markestad T, et al. 25-Hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D of D-2 and D-3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D-2 supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1057-63.
45. Kunz C, et al. Vitamin D, 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D in cow's milk, infant formulas and breast milk during different stages of lactation. *Int J Vit Nutr Res* 1984; 54: 141-8.
46. Fairney A, et al. Vitamin D and human lactation. *The Lancet* 1977; ii: 739-41.
47. Batchelor AJ, Compston JE. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxy-vitamin D-3, in subjects receiving a high-fibre diet. *Br J Nutr* 1983; 49: 213-6.
48. Fleischman AI, et al. Vitamin D and hypercholesterolemia in adult humans. *Atherosclerosis: Proc Sec Int Symp, Springer Verlag 1970.*
49. Linden V. Vitamin D and myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 647-50.
50. Kummerow FA. Nutrition imbalance and angiotoxins as dietary risk factors in coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:58-83.
51. Committee on Medical Aspects of Food Policy, Department of Health and Social Security. Rickets and osteomalacia. Report of the working party on fortification of food with vitamin D. Report on Health and Social Subjects 19, Londen: HMSO, 1980.
52. Hayes KC, Hegsted DM. Toxicity of the vitamins. In: *Toxicants occurring naturally in foods, second edition.* National Academy of Science, 1973.
53. Food and Nutrition Board. Statement: Hazards of overuse of vitamin D. *Ecol Food Nutr* 1975; 4: 193-4.



# 8. Vitamine E

<b>8.1. INLEIDING</b>	93
8.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	93
8.1.2. Fysiologische betekenis	94
8.1.3. Deficiëntieverschijnselen	95
8.1.4. Bepaling van de vitamine E status	95
<b>8.2. VITAMINE E BEHOEFTE</b>	96
8.2.1. Inleiding	96
8.2.2. Volwassenen	96
8.2.3. Kinderen	97
8.2.4. Zwangerschap en lactatie	97
8.2.5. Biologische beschikbaarheid	97
8.2.6. Factoren in de voeding die de behoefte aan vitamine E beïnvloeden	98
8.2.7. Andere factoren die de behoefte aan vitamine E beïnvloeden	98
8.2.8. Toxiciteit	98
<b>8.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	99
8.3.1. Minimumbehoefte	99
8.3.2. Adequaat niveau van inneming	99
<b>8.4. LITERATUUR</b>	100

*vitamine E*



## 8.1. INLEIDING

### 8.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Vitamine E is de algemene naam voor alle derivaten van tocol en tocotriënol die kwalitatief de biologische activiteit van  $\alpha$ -tocoferol bezitten (1).

Er zijn uit plantaardig materiaal tenminste acht verbindingen met vitamine E activiteit geïsoleerd:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocoferol en  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - en  $\delta$ -tocotriënol. Deze verbindingen zijn opgebouwd uit een 6-chromanolring en een zijketen met een verzadigd (tocolen) dan wel onverzadigd (triënolen) karakter. De verscheidene vormen verschillen van elkaar door het aantal en de plaats van de methylgroepen aan de chromanoring. Door de aanwezigheid van drie asymmetrische koolstofatomen zijn van de tocolen per verbinding voorts acht stereo-isomeren mogelijk (2).

De biologische belangrijkste vormen van vitamine E zijn vermeld in tabel 8.1. De biologische activiteit is sterk afhankelijk van de structuur. De meest actieve vorm van vitamine E is RRR- $\alpha$ -tocoferol (vroeger aangeduid als [d]- $\alpha$ -tocoferol).

Tabel 8.1. Biologisch belangrijke vormen van vitamine E.

naam	biologische activiteit <sup>1)</sup>
all-rac- $\alpha$ -tocoferylacetaat	100
RRR- $\alpha$ -tocoferol (5,7,8-trimethyltolcol)	149
all-rac- $\alpha$ -tocoferol (5,7,8-trimethyltolcol)	110
RRR- $\beta$ -tocoferol (5,8-dimethyltolcol)	57
RRR- $\gamma$ -tocoferol (7,8-dimethyltolcol)	14
RRR- $\delta$ -tocoferol (8-methyltolcol)	1
RRR- $\alpha$ -tocotriënol (5,7,8-trimethyltocotriënol)	32
RRR- $\beta$ -tocotriënol (5,8-dimethyltocotriënol)	5

1) Op basis van de zwangerschapsabsorptietest.

Bron: (3)

Een Internationale Eenheid (IE) is in het verleden gelijk gesteld aan 1,00 mg  $\alpha$ -tocoferylacetaat, hetgeen overeenkomt met 0,67 mg RRR- $\alpha$ -tocoferol (3,4). Thans wordt er de voorkeur aan gegeven de hoeveelheid vitamine E in de voeding weer te geven als  $\alpha$ -tocoferolequivalenten ( $\alpha$ -TE). Dit houdt in dat 1 mg RRR- $\alpha$ -tocoferol = 1 mg  $\alpha$ -TE = 1,49 IE vitamine E (5).

Vitamine E verbindingen zijn visceuze gele oliën, die goed oplosbaar zijn in organische oplosmiddelen, maar niet in water. In afwezigheid van zuurstof is vitamine E stabiel in zuur en basisch milieu en bij verhitten. Onder invloed van zuurstof (lucht), vooral bij blootstelling aan licht (in het bijzonder ultraviolete straling) en in aanwezigheid van metaalionen (zoals Fe(III) en Cu(II)), wordt vitamine E omgezet in chinonen en oxyden. Door zijn reducerende eigenschappen werkt vitamine E stabiliserend op chemische dubbele bindingen en wordt het daarom in bepaalde voedingsmiddelen (oliën en vetten) als anti-oxydant toegepast. De esters van vitamine E (bijvoorbeeld:  $\alpha$ -tocoferylacetaat) zijn aanzienlijk stabielere tegen oxydatie dan de niet-veresterde vormen (voor een overzicht zie 6).

## *vitamine E*

Vitamine E komt voor in plantaardige oliën en in plantaardige produkten zoals granen, noten, zaden, groenten en fruit. Dierlijke produkten zijn relatief arm aan vitamine E (7).

### **8.1.2. Fysiologische betekenis.**

Na hydrolyse van de eventueel aanwezige vitamine E esters wordt vitamine E voornamelijk geabsorbeerd in het jejunum. Triglyceriden, met name die met vetzuren met een gemiddelde ketenlengte, verhogen de absorptie van vitamine E, terwijl meervoudig onverzadigde vetzuren, in het bijzonder linolzuur, de absorptie van vitamine E verlagen. Vitamine E wordt vervolgens in de lymfe door chylomicronen getransporteerd. In het plasma is vitamine E geassocieerd met de lipoproteïnen, voornamelijk de LDL- en HDL-fracties (8,9). Alle weefsels nemen vitamine E op, de belangrijkste depots zijn lever, spieren en vetweefsel. De belangrijkste excretie is die van niet-geabsorbeerd vitamine E met de feces.

De functies van vitamine E in het lichaam zijn nog niet volledig bekend. Vrijwel alle resultaten van onderzoek, zowel *in vitro* als *in vivo*, wijzen op een anti-oxydatieve werking van het vitamine (10,11,12,13). Dit wordt ondersteund door het feit, dat de meeste symptomen van een vitamine E deficiëntie in min of meerdere mate voorkomen kunnen worden door niet-specifiek werkende anti-oxydantia (14,15).

Het unieke karakter van vitamine E ten opzichte van deze anti-oxydantia is gelegen in de structurele membraanstabielisatie die wordt bereikt door de specifieke ligging van vitamine E moleculen in de membranen (2).

Als anti-oxydant beschermt vitamine E cellen en subcellulaire systemen op het niveau van de membranen tegen peroxydatieve beschadiging. De betekenis, direct of indirect, die vitamine E heeft voor het zenuwstelsel, het immuunsysteem en voor het functioneren van de mitochondriën en de relatie van het vitamine met seleen en zwavelhoudende aminozuren is vermoedelijk in alle gevallen ook terug te voeren op een anti-oxydatieve werking van het vitamine (16,17). Hetzelfde geldt ten aanzien van de betekenis van vitamine E in het metabolisme van vitamine A, van nucleïnezuur en eiwitten en hormonen. Aangetoond is dat vitamine E in het plasma van de mens als anti-oxydant werkzaam kan zijn (18).

Vitamine E en seleen, de laatste als essentieel onderdeel van het enzym glutathionperoxydase, werken in biochemisch opzicht samen (17,19). Seleen bevordert de absorptie van vitamine E, beschermt via glutathionperoxydase de meervoudig onverzadigde vetzuren tegen peroxydatie en verhoogt de vitamine E retentie in het plasma. Bovendien zouden tocoferolradicalen, die zijn ontstaan door reactie van vitamine E met vrije radicalen, met behulp van glutathionperoxydase tot tocoferol kunnen worden geregenereerd. Deze processen verklaren het vitamine E sparend effect van seleen (17). Hiertegenover handhaaft vitamine E seleen in de actieve vorm en/of remt dit vitamine seleenverlies uit het lichaam en de vorming van waterstofperoxyde in de cel, waardoor de seleenbehoefte wordt verlaagd (17).

### 8.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

Aangezien vitamine E in de membranen van alle cellen en subcellulaire systemen voorkomt, zijn in alle weefsels afwijkingen te verwachten bij een tekort aan dit vitamine.

#### *Bij dieren.*

De (experimenteel geïnduceerde) verschijnselen van een vitamine E tekort bij dieren variëren sterk met de diersoort (20,21). Pathologische verschijnselen als gevolg van een vitamine E tekort zijn onder meer beschreven in de hartspier en skeletspieren (dystrofie, necrotiserende myopathie), darm, uterus en vetweefsel (*geel-vet ziekte*, steatitis); placenta (dood en resorptie van de foetus); testis (atrofie door degeneratie van het epitheel, verlaging van de spermaconcentratie en steriliteit); en in het zenuwstelsel (encefalomalacie en axonale dystrofie) (22,23). Daarnaast zijn in de literatuur gerapporteerd: verlaagd serumalbuminegehalte, verhoogde creatine-excretie met de urine (verlies aan spiermassa), sterke veranderingen in enzymactiviteiten in alle onderzochte weefsels en permeabiliteitsveranderingen van lysosomale membranen waardoor lysosomale enzymen vrijkomen in het cytoplasma (16).

#### *Bij de mens.*

Ernstige aandoeningen als gevolg van een vitamine E tekort met symptomen, die overeenkomen met die van een experimenteel geïnduceerde deficiëntie bij dieren, zijn bij de mens zelden vastgesteld (24). In het *Elgin Project*, waarbij vitamine E deficiëntie bij de mens werd geïnduceerd, werden zelfs na 5 jaar geen klinische deficiëntieverschijnselen waargenomen (25). Verschijnselen die kunnen worden toegeschreven aan een vitamine E deficiëntie blijken bij de mens voornamelijk het gevolg te zijn van parenterale voeding met een hoog gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren, van absorptiestoornissen of van een zeer hoge consumptie van meervoudig onverzadigde vetzuren. De belangrijkste deficiëntieverschijnselen die zijn waargenomen zijn hemolytische anemie, encefalomalacie en stapeling van lipopigmenten en lipoperoxyden in de weefsels (24,26,27).

Pasgeborenen, in het bijzonder prematuren, bezitten lage vitamine E spiegels in het plasma als gevolg van een beperkt vitamine E transport door de placenta, en een laag plasmalipidengehalte. Bij prematuren is bovendien de vitamine E absorptie beperkt door een nog onvoldoende werkend spijsverteringssysteem, hetgeen kan resulteren in hemolytische anemie, trombocytose en oedeem (24).

### 8.1.4. Bepaling van de vitamine E status.

Voor de bepaling van de vitamine E status wordt uitgegaan van het vitamine E gehalte van het plasma, eventueel in combinatie met een hemolysetest voor de erythrocyten. De hemolysetest wordt echter niet specifiek geacht. Voorts wordt er in de literatuur voor gepleit het vitamine E gehalte van het plasma te koppelen aan het lipidengehalte van het plasma. Voldoende betrouwbare functionele parameters voor de vitamine E status zijn niet bekend (24).

Het vitamine E gehalte van het plasma bij gezonde volwassenen is gemiddeld 24,4  $\mu\text{mol/l}$  met een spreiding van 11,6 tot 37,1  $\mu\text{mol/l}$ . Het gemiddelde lipidengehalte van het plasma bedraagt daarbij 6 g/l, waaruit kan worden berekend dat het

## vitamine E

vitamine E gehalte bij volwassenen gemiddeld 4,1 mcmol per g plasmalipiden bedraagt (24).

Indien de vitamine E concentratie in plasma lager is dan 11,6 mcmol/l is er sprake van een vitamine E deficiëntie. Gekoppeld aan het lipidengehalte van het plasma wordt 1,9 mcmol vitamine E per g plasmalipiden als ondergrens van het normale gebied beschouwd (28).

## 8.2. VITAMINE E BEHOEFTE

### 8.2.1. Inleiding.

Door het ontbreken van goede biochemische criteria voor de diagnose van een vitamine E deficiëntie bij de mens, is het moeilijk inzicht te krijgen in de vitamine E behoefte. Vooralsnog wordt voor de vitamine E status uitgegaan van criteria zoals die in §8.1.4. zijn beschreven.

Reeds in de vijftiger jaren werd aangetoond dat meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding de vitamine E behoefte verhogen (20). De behoefte aan vitamine E wordt dan ook vaak berekend op basis van het gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding, in het bijzonder op basis van het gehalte aan linolzuur (29). Daarbij wordt aangenomen dat er bij een voeding met 30-40 en% vet en 3-10 en% meervoudig onverzadigde vetzuren een lineair verband bestaat tussen de behoefte aan vitamine E en het gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding (30).

### 8.2.2. Volwassenen.

Op basis van de resultaten van de onderzoeken in het *Elgin Project* en op grond van waarnemingen bij patiënten wordt aangenomen dat de vitamine E concentratie in het plasma minimaal 11,6 mcmol/l dient te bedragen (24,28,31,32). Voorts kan uit de onderzoeken worden afgeleid dat dit plasma-niveau wordt bereikt met een voeding die 0,4  $\alpha$ -TE (0,6 IE) vitamine E per g meervoudig onverzadigde vetzuren bevat. Bij een (zeer) laag gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren dient de voeding echter tenminste 4  $\alpha$ -TE (6 IE) per dag te bevatten.

Het bij de volwassen populatie aangetroffen vitamine E gehalte van het plasma wordt in stand gehouden door een voeding die gemiddeld ca. 0,67  $\alpha$ -TE (1 IE) per g meervoudig onverzadigde vetzuren bevat. Omdat vitamine E deficiëntie bij dit plasmaniveau niet wordt gerapporteerd, lijkt het aannemelijk dat 0,67  $\alpha$ -TE (1 IE) per g meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding de vitamine E behoefte dekt.

De behoefte aan vitamine E wordt ook wel gerelateerd aan het gehalte van meervoudig onverzadigde vetzuren in de weefsels (33,34). Dit is echter in de praktijk een moeilijk te hanteren benadering.

### 8.2.3. Kinderen.

Voor zover bekend is er geen onderzoek uitgevoerd naar de vitamine E behoefte van kinderen. Ten aanzien van de vitamine E status van kinderen is de volgende informatie beschikbaar.

Pasgeborenen bezitten ten opzichte van volwassenen een laag plasma  $\alpha$ -tocolgehalte van ca. 9  $\mu\text{mol/l}$ , hetgeen overeenkomt met het eveneens lage lipidengehalte van het plasma. Normaal stijgt in de eerste weken het gehalte snel tot ca. 18,6  $\mu\text{mol/l}$ . Een verdere stijging tot het niveau van de volwassene lijkt (eerst) plaats te vinden na het 20ste levensjaar (24,35,36).

### 8.2.4. Zwangerschap en lactatie.

Tijdens de zwangerschap neemt het vitamine E gehalte van het plasma evenredig toe met de stijging van het lipidengehalte van het plasma. Deze toeneming bedraagt 60 tot 90%, waarbij de maximale concentratie 4 tot 6 weken vóór de bevalling wordt bereikt. De hoge vitamine E concentratie in het plasma van de vrouw leidt door het beperkte transport door de placenta echter niet tot overeenkomstige concentraties in het plasma van de foetus (37,38).

Het linolzuurgehalte van moedermelkvet blijkt, afhankelijk van het linolzuurgehalte van de voeding, te variëren van 6-32 gew.% (39). Op basis van het feit, dat voedingsmiddelen die rijk zijn aan linolzuur eveneens rijk zijn aan vitamine E, mag worden verondersteld, dat het vitamine E gehalte van moedermelk op vergelijkbare wijze zal variëren.

Het vitamine E gehalte van moedermelk van een groep Zweedse vrouwen werd bepaald op  $3,2 \pm 1,8 \alpha\text{-TE/l}$ , hetgeen overeenkomt met  $0,8 \pm 0,3 \alpha\text{-TE/g}$  linolzuur in de moedermelk (40). In moedermelk van een kleine groep Nederlandse vrouwen werd een vitamine E gehalte vastgesteld van  $3,3 \pm 1,5 \alpha\text{-TE/l}$  (41). Bij een productie van 800 ml moedermelk/dag betekent dit een uitscheiding van gemiddeld 2,6  $\alpha\text{-TE}$  per dag.

### 8.2.5. Biologische beschikbaarheid.

Over de biologische beschikbaarheid van vitamine E is weinig bekend. In het algemeen wordt aangenomen dat slechts 20 tot 40% van het vitamine E uit de voeding wordt geabsorbeerd. De mate van absorptie van  $\alpha$ - en  $\gamma$ -tocolgehalte is beduidend hoger dan die van  $\beta$ - en  $\delta$ -tocolgehalte. Bij een verhoging van de inneming zou het absorptiepercentage dalen (42).

De beschikbaarheid van vitamine E uit moedermelk zou beter zijn dan de beschikbaarheid uit volledige zuigelingenvoeding (43,44).

### 8.2.6. Factoren in de voeding die de behoefte aan vitamine E beïnvloeden.

#### *Meervoudig onverzadigde vetzuren en seleen.*

In §8.2.1. en §8.2.2. is al aangegeven dat meervoudig onverzadigde vetzuren de behoefte aan vitamine E verhogen doordat de absorptie van vitamine E in het spijsverteringskanaal door meervoudig onverzadigde vetzuren wordt geremd en/of door peroxydatie van vitamine E onder invloed van deze vetzuren. Daar tegenover staat dat de in vivo synthese van meervoudig onverzadigde vetzuren door vitamine E wordt verlaagd (45).

Voorts is aangetoond dat seleen de vitamine E behoefte verlaagt (46). Kwantitatief is echter de verhoging van de vitamine E behoefte onder invloed van meervoudig onverzadigde vetzuren belangrijker dan het vitamine E sparend effect van seleen.

### 8.2.7. Andere factoren die de behoefte aan vitamine E beïnvloeden.

Onderzoeken bij ratten lijken aan te geven, dat de vitamine E behoefte toeneemt met de leeftijd (veroudering) (47). Bij de mens is een dergelijk verband (nog) niet nagegaan (48).

### 8.2.8. Toxiciteit.

In theorie kunnen door stapeling van vitamine E in de weefsels nadelige fysiologische effecten worden verwacht van het gebruik gedurende lange tijd van hoge dagelijkse doses vitamine E. In de praktijk worden echter slechts bij een gering aantal personen nadelige gevolgen waargenomen (16,49). In een kortdurend onderzoek bij vrouwen werd na suppletie met 600 mg RRR- $\alpha$ -tocoferolacetaat een verlaging van de produktie van thyroïdhormoon en een verhoging van het triglyceride- en cholesterolgehalte in plasma waargenomen (50). Voorts is bij ratten een remmend effect van  $\alpha$ -tocoferylchinon, een oxydatieprodukt van vitamine E dat vooral ontstaat bij hoge doseringen met vitamine E, op de werking van vitamine K waargenomen (32). Bij personen, die gedurende meer dan drie jaar tot 540  $\alpha$ -TE vitamine E/dag hadden gebruikt, werden echter geen afwijkingen in de klinisch chemische functietesten voor lever, nier, spier, schildklier en bloedcellen vastgesteld (51).

Op basis van onderzoek bij vrouwelijke ratten gedurende 16 maanden is een no toxic effect level van 125 mg tocoferolacetaat/kg lichaamsgewicht/ dag gerapporteerd. Hierbij moet worden opgemerkt dat in dit onderzoek geen histologisch onderzoek is uitgevoerd. In een ander onderzoek bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten, waarbij 500, 1000 of 2000 mg  $\alpha$ -tocoferol/kg lichaamsgewicht/dag werd toegediend, werden bij iedere dosis bloedingen in de darm, urinewegen, oogkas en hersenvlies waargenomen, evenals hypotrombinemie die tot excessieve sterfte leidde tussen de 15e en 18e week bij de mannelijke ratten. Bij de vrouwelijke ratten werden deze verschijnselen niet waargenomen (52).

### 8.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING

#### 8.3.1. Minimumbehoefte.

De informatie voor het vaststellen van de minimumbehoefte aan vitamine E is beperkt. Dit wordt onder andere veroorzaakt door het ontbreken van goede criteria voor de vitamine E status.

De belangrijkste factor, die de behoefte aan vitamine E van de gezonde mens lijkt te beïnvloeden, is het gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding en/of in de weefsels van het individu.

Voor volwassenen wordt door de commissie de minimumbehoefte aan vitamine E op ca. 0,4  $\alpha$ -TE (0,6 IE) per g meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding gesteld. Deze hoeveelheid vitamine E is waarschijnlijk nodig om tenminste een vitamine E niveau in het plasma van 11,6  $\mu$ mol/l (of wel 1,9  $\mu$ mol/g lipiden) c.q. een redelijke weefselconcentratie in stand te houden.

Of de aangegeven relatie tussen vitamine E en meervoudig onverzadigde vetzuren geldt voor elk niveau van meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding is niet bekend. Bij een (zeer) laag gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren dient de voeding echter minimaal 4  $\alpha$ -TE (6 IE) vitamine E per dag te bevatten.

#### 8.3.2. Adequaat niveau van inneming.

##### *Zuigelingen tot zes maanden.*

Het is aannemelijk om te veronderstellen, dat de melk van een goed gevoede moeder in de behoefte van de zuigeling aan vitamine E (en meervoudig onverzadigd vetzuren) voorziet. Bij een consumptie van 800 ml moedermelk/ dag betekent dit een adequaat niveau van inneming van ca. 2,7  $\alpha$ -TE vitamine E/dag, hetgeen bij een gemiddeld gehalte aan meervoudig onverzadigde vetzuren van 4 g/l overeenkomt met 0,8  $\alpha$ -TE vitamine E per g meervoudig overzadigde vetzuren in de voeding.

##### *Overige leeftijdscategorieën.*

Gezien alle onzekerheden meent de commissie dat het adequaat niveau van inneming van vitamine E te moeten definiëren als de hoeveelheid die de mens in staat stelt een normaal vitamine E gehalte van het plasma in stand te houden (zie §8.1.4. en §8.2.2.). De hoeveelheid vitamine E, die hiervoor nodig is, bedraagt volgens de beschikbare informatie ca. 0,67  $\alpha$ -TE per g meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding. Bij deze inneming wordt zeer waarschijnlijk een ruime lichaamsvoorraad in stand gehouden. Evenals voor de minimumbehoefte geldt ook hier, dat niet bekend is of de relatie tussen vitamine E en meervoudig onverzadigde vetzuren voor elk niveau van meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding geldt.

##### *Zwangerschap en lactatie.*

Er zijn geen kwantitatieve gegevens over de behoefte aan vitamine E tijdens de zwangerschap. De commissie gaat er vanuit dat ook tijdens de zwangerschap een inneming van 0,67  $\alpha$ -TE vitamine E per g meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding in de behoefte voorziet.

## vitamine E

Voor de vitamine E behoefte tijdens de lactatieperiode wordt eveneens uitgegaan van een inneming van 0,67  $\alpha$ -TE vitamine E per g meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding. Voorts dienen in deze periode 2,7  $\alpha$ -TE vitamine E/dag extra te worden ingenomen ter compensatie van de vitamine E uitscheiding met de moedermelk.

In tabel 8.2 wordt het adequate niveau van inneming voor de verschillende leeftijdscategorieën aangegeven.

Tabel 8.2. Adequaat niveau van inneming voor vitamine E.

categorie/ leeftijd jr	$\alpha$ -TE vitamine E per g MOV <sup>1)</sup>
zuigelingen 0-½	0,8
overige categorieën	0,67 <sup>2)</sup>

1) 1 mg  $\alpha$ -TE = 1,49 IE vitamine E.

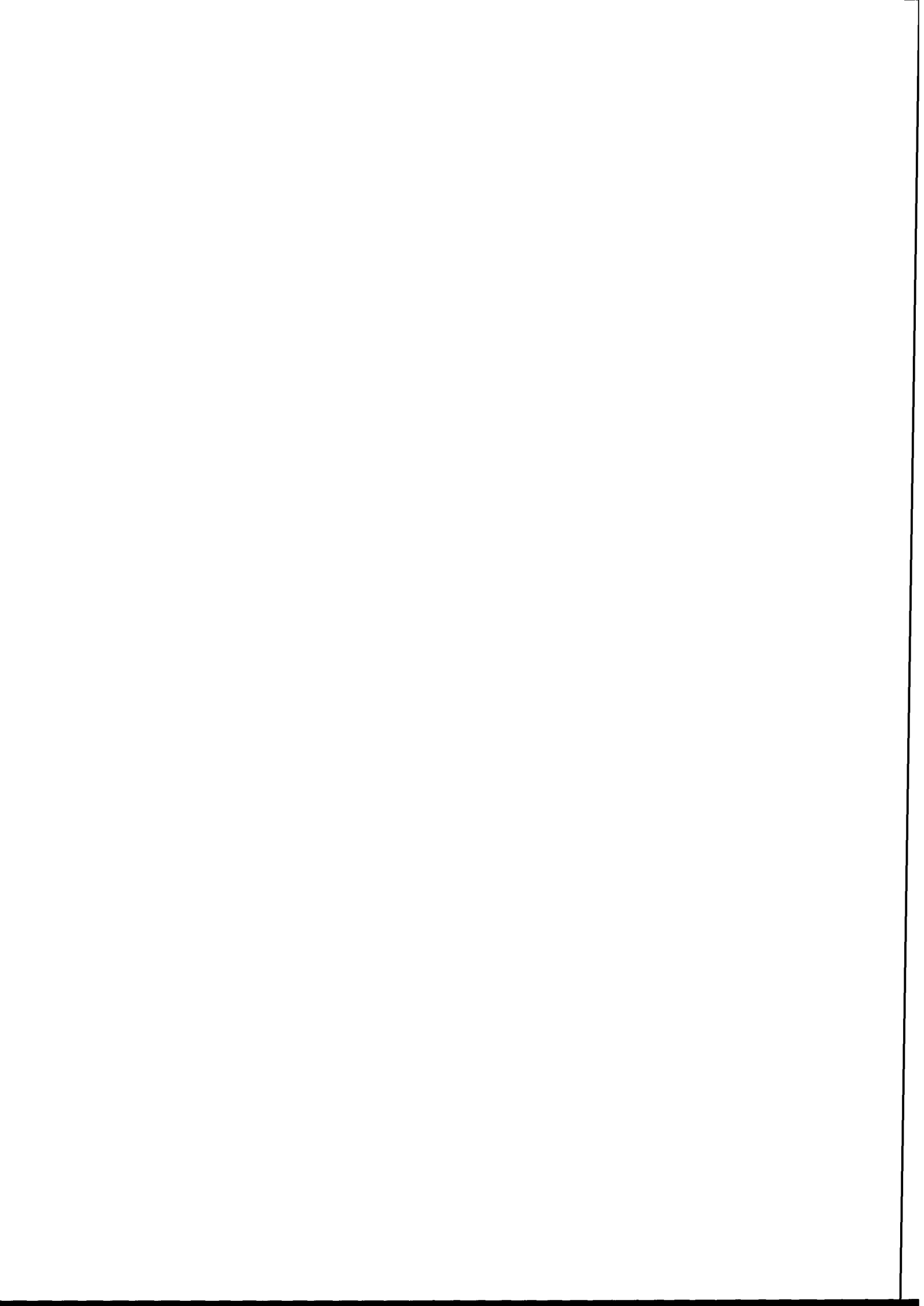
2) Zogenden: +2,7  $\alpha$ -TE vitamine E per dag.

## 8.4. LITERATUUR

1. Anoniem. Nomenclature policy. Generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. *J Nutr* 1987; 117: 7-14.
2. Machlin LJ. Vitamin E. In: Machlin LJ, ed. *Handbook of Vitamins*. New York: Marcel Dekker, 1984; 99-145.
3. Joffe M, Harris PL. The biological potency of the natural tocopherols and certain derivatives. *J Am Chem Soc* 1943; 65: 925-8.
4. National Formulary. 12th edition. Washington: Am Pharm Ass, 1975.
5. Bieri JG, McKenna MC. Expressing dietary values for fat soluble vitamins: changes in concepts and terminology. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 289-95.
6. Kasperek S. Chemistry of tocopherols and tocotrienols. In: Machlin LJ, ed. *Vitamin E, a comprehensive treatise*. New York: Marcel Dekker, 1980; 7-65.
7. Bauernfeind J. Tocopherols in foods. In: Machlin LJ, ed. *Vitamin E, a comprehensive treatise*. New York: Marcel Dekker, 1980; 99-167.
8. Behrens WA, et al. Distribution of  $\alpha$ -tocopherol in human plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 691-6.
9. Kayden HJ. Tocopherol content of adipose tissue from vitamin E-deficient humans. In: Porter R, Whelan J, eds. *Biology of vitamin E*. Ciba Foundation Symposium 101. London: Pitman Books Ltd. 1983; 70-85.
10. Green J, Bunyan J. Vitamin E and the biological and antioxidant theory. *Nutr Abstr Rev* 1969; 39: 321-45.
11. Sebrell WH, Harris RS. *The Vitamins, chemistry, physiology, pathology, methods; volume V, Tocopherols*. New York: Acad Press, 1972; 165-317.
12. Bieri JG, Farrell PM. Vitamin E. *Vit Horm* 1976; 34: 31-75.
13. Machlin LJ, ed. *Vitamin E, a comprehensive treatise*. New York: Marcel Dekker, 1980; 289-389.
14. Dam H. Influence of antioxidants and redox substances on signs of vitamin E deficiency. *Pharm Rev* 1957; 9: 1-16.
15. Machlin LJ. The biological consequences of feeding polyunsaturated fatty acids to antioxidant-deficient animals. *J Am Oil Chem Soc* 1963; 40: 368-71.
16. Machlin LJ, Brin M. Vitamin E. In: Alfin Slater RB, Kritchevsky D, eds. *Nutrition and the adult. Micronutrients*. New York: Plenum Press, 1980; 245-66.
17. Scott ML. Advances in our understanding of vitamin E. *Fed Proc* 1980; 39: 2736-9.
18. Burton GW, et al. First proof that vitamin E is major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma. *The Lancet* 1982; ii: 327.
19. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-26.
20. Dam H. Interrelations between vitamin E and polyunsaturated fatty acids in animals. *Vit Horm* 1962; 20: 527-40.
21. Evans HE. The pioneer history of vitamin E. *Vit Horm* 1963; 20: 379-87.
22. Nelson JS. Pathology of vitamin E deficiency. In: Machlin LJ, ed. *Vitamin E, a comprehensive treatise*. New York: Marcel Dekker, 1980; 397-428.
23. Nelson JS. Neuropathological studies of chronic vitamin E deficiency in mammals including humans. In: Porter R, Whelan J, eds. *Biology of vitamin E*. Ciba Foundation Symposium 101. London: Pitman Books, 1983; 92-105.
24. Farrell PM. Deficiency states, pharmacological effects, and nutrient requirements. In: Machlin LJ, ed. *Vitamin E, a comprehensive treatise*. New York: Marcel Dekker, 1980; 520-620.
25. Horwitt MK, et al. Effects of limited tocopherol intake in man with relationships to erythrocyte hemolysis and lipid oxidations. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 408-19.
26. Horwitt MK. Interrelations between vitamin E and polyunsaturated fatty acids. *Vit Horm* 1962; 20: 541-58.
27. Binder HJ, et al. Tocopherol deficiency in man. *New Eng J Med* 1965; 273: 1289-97.
28. Horwitt MK, et al. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. *Ann NY Acad Sci* 1972; 203: 223-36.
29. Dam H. Interrelations between vitamin E and polyunsaturated fatty acids. *Nutr Dieta* 1970; 15: 114-28.



30. Debry G. Polyunsaturated fatty acids and vitamin E: their importance in human nutrition. *Ann Nutr Alim* 1980; 34: 337-56.
31. Horwitt MK, et al. Status of human requirements for vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1182-93.
32. Horwitt MK. Therapeutic uses of vitamin E. *Nutr Rev* 1980; 38: 105-13.
33. Witting LA, Lee L. Recommended dietary allowance for vitamin E: relation to dietary, erythrocyte and adipose tissue linoleate. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 577-83.
34. Witting LA, Lee L. Dietary levels of vitamin E and polyunsaturated fatty acids and plasma vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 571-6.
35. Vandewoude MFJ, Vandewoude MG. Vitamin E status in a normal population: The influence of age. *J Am Coll Nutr* 1987; 6: 307-11.
36. Vobecky JS, et al. Vitamin E and C levels in infants during the first year of life. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 766-71.
37. Takahashi Y, et al. Vitamin E and lipoprotein levels in the sera of pregnant women. *J Nutr Sci Vitaminol* 1978; 24: 471-6.
38. Haga P, et al. Plasma tocopherol levels and vitamin E/beta-lipoprotein relationships during pregnancy and in cord blood. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1200-4.
39. Bitman J, et al. Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 300-12.
40. Jansson L, et al. Vitamin E and fatty acid composition of human milk. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 8-13.
41. Van Zoeren-Grobbe D, et al. Human milk vitamin content after pasteurisation, storage, or tube feeding. *Arch Dis Childhood* 1987; 62: 161-5.
42. Gallo-Torres HE. Absorption, transport and metabolism. In: Machlin LJ, ed. *Vitamin E, a comprehensive treatise*. New York: Marcel Dekker, 1980; 170-267.
43. Mino M, et al. Difference in plasma and red blood cell tocopherols in breast-fed and bottle-fed infants. *J Nutr Sci Vitaminol* 1980; 26: 103-12.
44. Simon C, et al. Serum concentrations of vitamin E in healthy infants fed commercial milks. *Eur J Pediatr* 1980; 133: 273-6.
45. Pätzelt-Wenczler R. Einfluss von Vitamine E auf die Synthese von ungesättigten Fettsäuren. *Int J Vit Nutr Res* 1981; 51: 26-33.
46. Schwartz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* 1957; 79: 3292-3.
47. Ames SR. Age, parity and vitamin A supplementation and the vitamin E requirement of female rats. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1017-25.
48. Chow CK. Vitamin E. In: Chen LH, ed. *Nutritional aspects of aging*. Florida: CRC Press, 1986.
49. Miller DR, Hayes KC. Vitamin excess and toxicity. In: Hathcock JN, ed. *Nutritional toxicology*, vol. 3. New York: Acad Press, 1982; 81-133.
50. Tsai AC, et al. Study on the effect of megavitamin E supplementation in man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 831-7.
51. Farrell PM, Bieri JG. Megavitamin E supplementation in man. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 1381-6.
52. Tomassi G, Silano V. Assessment of the safety of tocopherols as food additives. *Food Chem Tox* 1986; 24: 1051-61.



# 9. Thiamine

<b>9.1. INLEIDING</b>	105
9.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	105
9.1.2. Fysiologische betekenis	105
9.1.3. Deficiëntieverschijnselen	105
9.1.4. Bepaling van de thiaminestatus	106
<b>9.2. THIAMINEBEHOEFTE</b>	107
9.2.1. Inleiding	107
9.2.2. Volwassenen	107
9.2.3. Ouderen	108
9.2.4. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	108
9.2.5. Zwangerschap en lactatie	108
9.2.6. Biologische beschikbaarheid	109
9.2.7. Factoren in de voeding die de behoefte aan thiamine beïnvloeden	109
9.2.8. Toxiciteit	110
<b>9.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	110
9.3.1. Minimumbehoefte	110
9.3.2. Adequaat niveau van inneming	110
<b>9.4. LITERATUUR</b>	111

*thiamine*

## 9.1. INLEIDING

### 9.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Thiamine (vitamine B<sub>1</sub>) is een witte kristallijne stof, die goed oplosbaar is in water. In zuur milieu (pH < 5,5) is thiamine stabiel, zelfs bij verhitting tot 100 °C. Bij een pH van  $\geq 5,5$  is thiamine gevoelig voor verhitting. Onder invloed van ultraviolet licht, bepaalde stoffen zoals sulfiet, cafeïnezuur en tannine, of het enzym thiaminase (aanwezig in bepaalde vissoorten, varens en bacteriën) wordt thiamine ontleed of omgezet, waarbij de biologische activiteit verloren gaat (1,2).

In de meeste voedingsmiddelen is het thiaminegehalte laag (< 0,5 mg/100 g). Enkele kwantitatief belangrijke bronnen van thiamine voor de mens zijn varkensvlees en graanprodukten.

### 9.1.2. Fysiologische betekenis.

Thiamine (als thiaminedifosfaat) is co-enzym in ruim 20 enzymsystemen van het koolhydraatmetabolisme, waaronder het pyruvaatdehydrogenase in de citroenzuurcyclus en het transketolase in de pentosefosfaatcyclus (3,4). Voorts zijn er duidelijke aanwijzingen, dat thiamine (waarschijnlijk als thiaminetrifosfaat) een belangrijke rol speelt bij de prikkelgeleiding van de zenuwcel (5,6,7).

In onderzoek bij de rat is aangetoond dat de absorptie van thiamine volgens twee verschillende mechanismen verloopt (8). De absorptie vindt voornamelijk plaats in de mucosa van het jejunum. Thiamine wordt actief opgenomen vanuit het darmlumen tot een concentratie van 2 mcmol/l (ca. 0,7 mg/l), waarbij natriumionen en zuurstof noodzakelijk zijn. Bij een concentratie in het darmlumen van > 2 mcmol/l is het transport passief.

Behalve door binding aan de thiamine-afhankelijke enzymen, wordt thiamine niet in het lichaam opgeslagen. Thiamine, dat niet op een dergelijke manier wordt gebonden, wordt snel met de urine uitgescheiden. Thiamine dat vrijkomt bij de in vivo hydrolyse van thiaminefosfaatesters door fosfatases, wordt niet opnieuw gebruikt, maar uitgescheiden met de urine. In urine zijn meer dan 20 metabolieten van thiamine aangetroffen.

### 9.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

Zowel bij de mens als bij dieren kunnen deficiëntieverschijnselen als gevolg van een tekort aan thiamine worden gegroepeerd rond de volgende symptomen (2):

- \* Verlies van eetlust met als gevolg gewichtsverlies en/of groeivertraging.
- \* Hartafwijkingen.
- \* Afwijkingen van het zenuwstelsel.

## *thiamine*

### *Bij dieren.*

Het meest gevoelig voor het opwekken van een thiaminedeficiëntie zijn jonge dieren en zaad-etende vogels, in het bijzonder de duif en de kip. Deze laatste vertonen bij een thiaminetekort de karakteristieke opisthotonus (krampachtige achteroverbuiging van de kop). Bij herkauwers, varkens, ratten, muizen en konijnen ontwikkelt een (experimenteel geïnduceerde) thiaminedeficiëntie zich in het algemeen minder gemakkelijk, mogelijk als gevolg van een endogene thiaminesynthese in het maag-darmkanaal (voor een overzicht zie (9)).

### *Bij de mens.*

Bij de mens kan een thiaminetekort leiden tot psychische afwijkingen, zoals depressies, een verlaagde irritatiedrempel, concentratieproblemen en geheugenverlies. Daarnaast treden verschijnselen op als spierzwakte, verminderde reflexen, anorexia, gewichtsverlies en maagstoornissen. Hoewel de meeste verschijnselen verdwijnen na thiaminesuppletie, kunnen veranderingen in het perifere zenuwstelsel irreversibel zijn (voor een overzicht zie 10).

De klassieke vorm van thiaminedeficiëntie staat bekend als beri-beri, die echter in de westerse wereld nauwelijks voorkomt. Er worden drie hoofdtypen van beri-beri onderscheiden, te weten:

- \* De droge (of neurogene) beri-beri, die voornamelijk voorkomt bij oudere volwassenen en die wordt gekarakteriseerd door verlies van spiermassa met name in de benen. Hartafwijkingen komen bij dit type slechts beperkt voor.
- \* De natte (of cardiale of oedemateuze) beri-beri met duidelijke hartafwijkingen, die leiden tot oedeemvorming, die begint in de benen.
- \* De infantiele beri-beri, die vooral voorkomt bij 2-6 maanden oude zuigelingen die worden gevoed met thiaminedeficiënte moedermelk. Het klinisch beeld is acuut van aard en de dood volgt meestal binnen enkele uren als gevolg van hartstilstand.

Voorts is er een cerebrale vorm van beri-beri bekend: het zogenaamde Wernicke-syndroom. Het betreft een degeneratieve aandoening van de hersenen als gevolg van een thiaminedeficiëntie. De oorzaak van deze aandoening kunnen echter ook bepaalde stofwisselingsziekten zijn.

In de westerse wereld is ernstige thiaminedeficiëntie vaak het gevolg van chronisch alcoholmisbruik (intoxicatie) in combinatie met een thiamine-arme voeding. De hierbij optredende ernstige psychische veranderingen (onder andere geheugenverlies, dementie, delirium) worden aangeduid als het Wernicke-Korsakoff-syndroom (11).

#### **9.1.4. Bepaling van de thiaminestatus.**

Er zijn verschillende parameters voor de thiaminestatus (12). In het algemeen wordt de thiamine-uitscheiding met de urine gezien als een maat voor de recente inneming van thiamine met de voeding. Deze parameter geeft echter geen indruk van de hoeveelheid van het vitamine die in het lichaam is. Bij een verlaging van de thiamine-innemings daalt de thiamine-uitscheiding met de urine tot een kritische waarde van 27 mcg/g creatinine is bereikt. Een verdere daling treedt niet op (13). In verband

hiermee is de bepaling van de thiamine-uitscheiding met de urine als enkelvoudige methode niet bruikbaar voor de bepaling van de vitaminestatus (14).

Een gevoelige methode voor de bepaling van de thiaminestatus is het meten van de activiteit van enzymen, waarbij thiamine als co-enzym fungeert. De meest toegepaste methode is de meting van de erythrocytentransketolase (ETK)-activiteit en de in vitro stimulering ervan door thiaminedifosfaat ( $\alpha$ -ETK) (15,16,17). De resultaten van deze bepalingen geven informatie over de thiaminestatus op cellulair niveau (4,12). Door interlaboratoriumverschillen in de bepalingsmethoden is het onmogelijk normaalwaarden voor de ETK-activiteit te geven. Bij een  $\alpha$ -ETK  $> 1,25$  wordt er van uitgegaan dat er sprake is van een thiaminedeficiëntie.

De bepaling van het thiaminegehalte in het bloed kan als aanvulling op de eerdergenoemde enzymatische bepaling extra informatie geven voor het vaststellen van een thiaminetekort (18).

## 9.2. THIAMINEBEHOEFTE

### 9.2.1. Inleiding.

De hoeveelheid thiamine in het lichaam van een volwassene bedraagt slechts ca. 30 mg, waarvan ca. 80% in de vorm van thiaminedifosfaat. Voorts bezit thiamine een relatief hoge omzettingssnelheid, zodat bij personen die een thiaminevrije voeding gebruiken veranderingen in biochemische parameters en (overigens vage) klinische deficiëntieverschijnselen reeds na 2-3 weken aantoonbaar zijn (19).

Gezien de functie van thiamine in de stofwisseling ligt een koppeling van de thiaminebehoefte aan de energie-inneming voor de hand. Hoewel in de afgelopen 40 jaar intensief onderzoek is verricht naar de thiaminebehoefte, is de kennis over de relatie met de energie-inneming echter beperkt. De meeste onderzoeken hiernaar zijn uitgevoerd bij een energie-inneming van 10,9-11,8 MJ/dag. Bij volwassen mannen is de relatie tussen de energie-inneming en de thiaminebehoefte nagegaan, zowel bij een energie-inneming van 11,8 MJ als bij een energie-inneming van 15,1 MJ. In de laatste situatie werd de extra energie geleverd door koolhydraten (20). De onderzoekers concludeerden op grond van een analyse van de ETK-activiteit en de  $\alpha$ -ETK en de uitscheiding van thiamine van thiamine met de urine, dat de thiaminebehoefte direct gekoppeld is aan de hoogte van de energie-inneming. De thiaminebehoefte zou voor de onderzochte energieniveaus 70 mcg/MJ bedragen. Een uitzondering moet wellicht worden gemaakt voor lage energie-innemingen. In die situatie zou voor volwassenen de minimumbehoefte onafhankelijk zijn van het niveau van de energie-inneming (21). Op basis van deze waarneming zou een voeding met een energieniveau lager dan 8,4 MJ altijd 0,8-1 mg thiamine per dag moeten bevatten (21,22).

### 9.2.2. Volwassenen.

In een aantal klassieke onderzoeken werd aangetoond dat klinische verschijnselen van een thiaminedeficiëntie optreden bij een inneming van  $\leq 35$  mcg/MJ (13). De

## *thiamine*

periode van depletie, waarna de verschillende deficiëntieverschijnselen in deze onderzoeken werden waargenomen, bedroeg 30-300 dagen (23). Klinische deficiëntieverschijnselen traden niet op bij een thiamine-inneming van  $\geq 45-70$  mcg/MJ. De eerder genoemde kritische thiamine-uitscheiding met de urine van 27 mcg/g creatinine wordt over het algemeen bereikt bij een inneming van 35-60 mcg thiamine/MJ (20,24).

In onderzoeken, waarin de enzymatische methoden voor de bepaling van de thiaminestatus werden toegepast, konden bij een thiamine-inneming van 70-95 mcg/MJ geen afwijkende ETK-activiteit en  $\alpha$ -ETK worden vastgesteld (20,25). In een onderzoek waarin sprake was van een duidelijk hogere inneming van thiamine (260 mcg/MJ) werden ook duidelijk hogere waarden voor de ETK-activiteit waargenomen dan in de eerdergenoemde onderzoeken (26). Dit zou erop kunnen wijzen, dat er in dit onderzoek sprake was van weefselverzadiging. Het is echter zeer de vraag of weefselverzadiging noodzakelijk is voor een adequate thiaminestatus. Een weefselverzadiging van slechts 25% blijkt in dierexperimenteel onderzoek niet samen te gaan met klinische of biochemische afwijkingen (2).

### **9.2.3. Ouderen.**

Er zijn aanwijzingen, dat bij ouderen de behoefte aan thiamine verhoogd is. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door verouderingsprocessen die leiden tot een minder efficiënte thiaminebenutting. Hoewel de energie-inneming met het ouder worden afneemt, zou een thiamine-inneming van ca. 120-150 mcg/MJ noodzakelijk zijn mits de alcoholconsumptie beperkt blijft (14). Uit onderzoeken naar de thiaminestatus van thuiswonende bejaarden in Nederland valt af te leiden, dat bij een thiamine-inneming van 95-120 mcg/MJ de thiaminestatus acceptabel is (27,28,29). Uit onderzoek naar de thiaminestatus van ouderen (>68 jaar) in Engeland blijkt, dat bij een gemiddelde thiamine-inneming van 115 mcg/MJ vrijwel geen afwijkende waarden werden gevonden voor ETK-activiteit en  $\alpha$ -ETK (30).

### **9.2.4. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.**

In het algemeen wijzen de resultaten van onderzoeken bij kinderen erop, dat de behoefte aan thiamine per MJ niet afwijkt van die van volwassenen (26).

Zuigelingen met een dagelijkse inneming via de moedermelk van 0,14-0,20 mg thiamine hebben normale waarden van de parameters van de thiaminestatus (31). Het gehalte van thiamine in moedermelk van goed gevoede Engelse vrouwen varieerde van 130-210 mcg/l, hetgeen overeenkomt met 44-71 mcg/MJ (30). In moedermelk van 8 Nederlandse vrouwen werd een gemiddeld thiaminegehalte gevonden van 150 mcg/l (pers mededeling, Kromhout D). Deze hoeveelheid blijkt in de behoefte van de normale zuigeling te voorzien.

### **9.2.5. Zwangerschap en lactatie.**

De resultaten van onderzoeken met betrekking tot de thiaminebehoefte tijdens de zwangerschap zijn niet eenduidig (26,32). Sommige resultaten wijzen op een



verhoogde behoefte vanaf het eerste trimester van de zwangerschap. In een onderzoek bij Nederlandse vrouwen is gevonden, dat bij een gemiddelde inneming van 120 mcg/MJ de waarde van de ETK-activiteit gedurende de zwangerschap licht daalt (33). Deze waarde herstelt zich echter spontaan na de bevalling. De  $\alpha$ -ETK bleef gedurende de gehele zwangerschap onveranderd. Dit wijst erop dat tijdens de zwangerschap, bijvoorbeeld door veranderingen in de hormoonstatus, de waarden van deze biochemische parameters kunnen veranderen, zonder dat de thiaminestatus zich wijzigt.

Uitgaande van een gemiddeld thiaminegehalte van moedermelk van 150 mcg/l wordt tijdens de lactatieperiode gemiddeld 120 mcg thiamine per dag met 800 ml moedermelk uitgescheiden.

### 9.2.6. Biologische beschikbaarheid.

Thiamine dat in de dikke darm wordt gesynthetiseerd door de darmflora, is bij de mens, in tegenstelling tot bij herkauwers, waarschijnlijk nauwelijks beschikbaar door het vrijwel ontbreken van absorptie van thiamine uit de dikke darm.

Alcohol heeft een belangrijke negatieve invloed op de beschikbaarheid van thiamine. Het actieve transportmechanisme wordt door alcohol geremd (zie ook §9.2.7.). Bij een alcoholvrije voeding zou de absorptie van oraal toegediende thiamine vrijwel volledig zijn (14).

Daarnaast kunnen anti-thiaminefactoren de beschikbaarheid van thiamine uit de voeding negatief beïnvloeden. Als anti-thiaminefactoren in de voeding zijn onder andere geïdentificeerd: sulfiet, cafeïnezuur, tannine, catecholen en andere orthodifenolen, sommige bioflavonoïden (rutine) en thiaminases in bepaalde rauwe vissoorten (in het bijzonder karpers en haring), in schaal- en schelpdieren (mosselen, kreeft en krab) en in gefermenteerde theebladeren en betelnoot (1,34,35).

### 9.2.7. Factoren in de voeding die de behoefte aan thiamine beïnvloeden.

#### *Koolhydraten en vetten.*

Door sommige onderzoekers is gesuggereerd dat een hoge vetinneming in combinatie met een lage koolhydraatinneming de thiaminebehoefte zou verlagen (36,37). Gezien de functie van thiamine in de stofwisseling is het te verwachten, dat een verhoging van het koolhydraatgehalte van de voeding leidt tot een verhoging van de behoefte aan thiamine. Bij een voeding met respectievelijk 42 en 33% vet werd geen verschil gevonden in de thiaminebehoefte per MJ (20). Het effect van de koolhydraat/vetverhouding van de voeding op de thiaminebehoefte zou dus niet aanwezig of beperkt van omvang zijn. In hoeverre dit ook geldt bij extreme koolhydraat/vetverhoudingen, zoals die soms bij alternatieve voedingssystemen voorkomen, is niet bekend.

#### *Alcohol.*

Zowel bij de rat als bij de mens is aangetoond dat bij een chronisch overmatig alcoholgebruik de behoefte aan thiamine is verhoogd, onder andere omdat het actieve transport van thiamine in de darmmucosa zou zijn geremd (3,38,39,40). Bij een in

## *thiamine*

vivo bepaling van de thiamine-absorptie in het jejunum kon echter, noch bij alcoholisten noch bij een groep die een bepaalde hoeveelheid alcohol kreeg toegediend, een remming van de thiamine-absorptie worden aangetoond (41). De oorzaak van dit verschil in bevindingen is niet duidelijk. Op cellulair niveau wordt onder invloed van een hoog alcoholgebruik de synthese van de thiamine-afhankelijke enzymen en van thiaminedifosfaat geremd (42). Aangetoond is, dat bij patiënten met het Wernicke-Korsakoff syndroom de kinetische eigenschappen van transketolase zijn veranderd (15).

### **9.2.8. Toxiciteit.**

Nadelige gevolgen van een overdosering aan thiamine komen nauwelijks voor. Parenterale (subcutane, intramusculaire of intraveneuze) toediening tot 500 mg bij de mens heeft geen ziekteverschijnselen tot gevolg. De enige ongunstige reactie die bij de mens is waargenomen, is een overgevoeligheidsreactie (anafylactische shock) na herhaalde parenterale toediening van thiamine (2).

## **9.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

### **9.3.1. Minimumbehoefte.**

Op grond van het al dan niet optreden van klinische deficiëntieverschijnselen, zou volgens de commissie een niveau van 45-70 mcg thiamine/MJ als minimumbehoefte voor volwassenen kunnen worden aangehouden. Op dit niveau is er echter sprake van suboptimale enzymactiviteit. Op basis van de in §9.2.2. vermelde onderzoeken schat de commissie de minimumbehoefte aan thiamine op 70-95 mcg/MJ. Onafhankelijk van het energetisch niveau van de voeding zal de voeding van volwassenen tenminste 0,8-1 mg thiamine per dag moeten bevatten. Met betrekking tot kinderen en adolescenten zijn er geen aanwijzingen, die erop duiden, dat de minimumbehoefte afwijkt van die van volwassenen.

### **9.3.2. Adequaat niveau van inneming.**

Door de FAO/WHO wordt op basis van een minimumbehoefte van 80 mcg/MJ en een veiligheidsmarge van 20% voor individuele variaties, een behoefte aan thiamine berekend van 95 mcg/MJ (43). Zoals aangegeven in §9.3.1. schat de commissie de minimumbehoefte op 70-95 mcg/MJ. De commissie acht het verantwoord het adequate niveau van inneming vast te stellen op de bovengrens van dit gebied: 95 mcg/MJ. Dit geldt zowel voor volwassenen als voor kinderen vanaf een half jaar. Voor ouderen boven de 65 jaar wordt, gelet op de aanwijzingen die er zijn dat de behoefte is verhoogd (zie §9.2.3.), het adequate niveau van inneming gesteld op 120 mcg/MJ. Ook hier moet er op worden gewezen dat voor de volwassene de inneming van thiamine altijd minimaal 0,8-1,0 mg/dag moet bedragen.

Voor de zuigeling tot een half jaar wordt, bij een voeding anders dan moedermelk, het adequate niveau van inneming gesteld op de bovengrens van de voorziening met moedermelk, te weten 70 mcg/MJ.

Tijdens de zwangerschap wordt het adequate gebied van inneming uit veiligheidsoverwegingen gesteld op 120 mcg/MJ.

Wanneer wordt uitgegaan van een gemiddelde thiamine-uitscheiding met de moedermelk van 120 mcg/dag en het verhoogde energiemetabolisme als gevolg van de lactatie, zou voor de lacterende vrouw een adequaat niveau van inneming van 130 mcg/MJ kunnen worden aangehouden. Het adequaat niveau van inneming voor de verschillende categorieën wordt weergegeven in tabel 9.1.

#### 9.4. LITERATUUR

1. Evans WC. Thiaminases and their effects on animals. *Vit Horm* 1973; 33: 467-504.
2. Gubler CJ. Thiamin. In: Machlin LJ, ed. *Handbook of vitamins*. New York: Marcel Dekker, 1984; 245-97.
3. Sauberlich HE. Biochemical alterations in thiamine deficiency. Their clinical interpretation. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 528-42.
4. Williams RR, Spies TD. *Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) and its use in medicine*. New York: MacMillan Company, 1938.
5. Von Muralt A. Thiamine and peripheral neurophysiology. *Vit Horm* 1947; 2: 93-118.
6. Cooper JR, Pincus JH. The role of thiamine in nerve condition. In: Wolstenholme GEW, O'Connor M, eds. *Thiamine deficiency*. Ciba Foundation Study Group No. 28. London: Churchill, 1967: 112-34.
7. Itokawa Y. Effect of nutrient toxicities in animals and man: thiamine. In: Rechcigl M Jr, ed. *Nutritional disorders. Volume I. Effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1978; 3-23.
8. Hoyumpa AM, et al. Thiamine transport across the rat intestine. I. Normal characteristics. *Gastroenterology* 1975; 68: 1218-27.
9. Rechcigl M Jr. *Nutritional disorders. Volume II. Effect of nutrient deficiencies in animals*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1978.
10. Rechcigl M Jr. *Nutritional disorders. Volume III. Effect of nutrient deficiencies in man*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1978.
11. Greenberg DA, Diamond I. Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Tarter RE, Van Thiel DH, eds. *Alcohol and the brain. Chronic effects*. New York: Plenum Press, 1985: 295-314.
12. Sauberlich HE, et al. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1974.
13. Horwitt MK, et al. *Investigations of human requirements for B-complex vitamins*. Washington DC: NRC Bull 116. National Academy of Sciences, 1948.
14. Iber FL, et al. Thiamine in the elderly - relation to alcoholism and to neurological degenerative disease. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1067-82.
15. Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. *N Engl J Med* 1977; 297: 1367-70.
16. Brin M, et al. The effect of thiamine deficiency on the glucose oxidative pathway of rat erythrocytes. *J Biol Chem* 1958; 230: 319-26.
17. Brin M. The functional evaluation of vitamin status with special attention to enzyme-coenzyme techniques. In: Santos W, et al, eds. *Nutrition and food science. Nutritional biochemistry and pathology, volume 3*. New York: Plenum Press, 1980: 131-53.
18. Schrijver J, et al. Reliable semi-automatic method for the determination of total thiamine in whole blood by the thiochrom method with high performance liquid chromatography. *Ann Clin Biochem* 1982; 19: 52-6.
19. Ariadey-Nejad MR, et al. Thiamine metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 764-78.
20. Sauberlich HE, et al. Thiamine requirement of the adult human. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2237-48.
21. Consolazio CF, et al. Thiamine, riboflavin and pyridoxine excretion during acute starvation and caloric restriction. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 1060-7.
22. Anderson SH, et al. Adult thiamine requirements and the continuing need to fortify processed cereals. *The Lancet* 1986; ii: 85-9.

Tabel 9.1. Adequaat niveau van inneming voor thiamine per dag <sup>1)</sup>

categorie/ leeftijd jr	mcg/MJ
zuigelingen	
0-½	70 <sup>a</sup>
½-1	95
jongens	
1-4	95
4-7	95
7-10	95
10-13	95
13-16	95
16-19	95
meisjes	
1-4	95
4-7	95
7-10	95
10-13	95
13-16	95
16-19	95
mannen	
19-22	95
22-50	95
50-65	95
>65	120
vrouwen	
19-22	95
22-50	95
50-65	95
>65	120
zangeren	120
zogenden	130

1) Thiamine is uitgedrukt in mg thiamine-chloride-hydrochloride.

2) Deze hoeveelheid komt overeen met 0,04 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

## *thiamine*

23. Wirths W. Thiamin. *Ernährungs-Umschau* 1977; 24: 399-402.
24. Bayliss RM, et al. Urinary thiamine excretion after oral physiological doses of vitamin. *Int J Vit Nutr Res* 1984; 54: 161-4.
25. Haro EN, et al. Fasting in obesity, thiamine depletion as measured by erythrocytes transketolase changes. *Arch Int Med* 1966; 117: 175-81.
26. Reuter H, et al. Thiamine requirements in humans. *Int J Vit Nutr Res* 1967; 37: 315-28.
27. Bowles CH. Onderzoek naar de voeding en voedingstoestand van zelfstandig wonende bejaarden in een stad-huisartsenpraktijk. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1977.
28. Löwick MRH, et al. Onderzoek naar de voeding en voedingstoestand van ogenschijnlijk gezonde, zelfstandig wonende mensen van 65 tot 80 jaar. CIVO Instituten TNO, rapport V 86.466, 1986.
29. Schrijver J, et al. Biochemical evaluation of the vitamin and iron status of an apparently healthy Dutch free-living elderly population. Comparison with younger adults. *Int J Vit Nutr Res* 1985; 55: 337-49.
30. Department of Health and Social Security. Report on health and social subjects. Nutrition and health in old age. Report by the Committee on Medical Aspects and Food Policy. London: HMSO, 1979.
31. Holt LE, et al. The thiamine requirement of the normal infant. *J Nutr* 1949; 37: 53-66.
32. Sauberlich HE. Vitamin indices. In: National Research Council. Laboratory indices of nutritional status in pregnancy. Washington DC: National Academy of Sciences, 1978: 109-56.
33. Van den Berg H, Bruinse HW. On the role of nutrition in normal human pregnancy. Utrecht: Proefschrift, 1983.
34. Loew FM. A thiamin-responsive polioencephalomalacia in tropical and non-tropical livestock production systems. *Wild Rev Nutr Diet* 1975; 20: 168-83.
35. Vimokesant S, et al. Food habits causing thiamine deficiency in humans. *J Nutr Sci Vitaminol* 1976; 22 suppl.: 1-2.
36. Holt LE Jr, Snyderman SE. The influence of dietary fat on thiamine loss from the body. *J Nutr* 1955; 56: 495-500.
37. Reinholt JG, et al. The utilization of thiamine in the human subject: the effect of high intake of carbohydrate or fat. *J Nutr* 1944; 28: 51-62.
38. Hoyumpa AM, et al. Thiamine transport across the rat intestine. II. Effect of ethanol. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 803-16.
39. Hoyumpa AM. Mechanisms of thiamine deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2750-61.
40. Tomasulo PA, et al. Impairment of thiamin absorption in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 1341-4.
41. Breen KJ, et al. Jejunal uptake of thiamin hydrochloride in man: influence of alcoholism and alcohol. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 121-6.
42. Bonjour JP. Vitamins and alcoholism. IV. Thiamin. *Int J Vit Nutr Res* 1980; 50: 321-38.
43. FAO/WHO. Requirements of vitamin A, thiamin, riboflavin and niacin. WHO Techn Rep Series 362. Geneva: WHO, 1967.

# 10. Riboflavine

<b>10.1. INLEIDING</b>	115
10.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	115
10.1.2. Fysiologische betekenis	115
10.1.3. Deficiëntieverschijnselen	115
10.1.4. Bepaling van de riboflavinestatus	116
<b>10.2. RIBOFLAVINEBEHOEFTE</b>	116
10.2.1. Volwassenen	116
10.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	117
10.2.3. Zwangerschap en lactatie	117
10.2.4. Biologische beschikbaarheid	118
10.2.5. Factoren in de voeding die de behoefte aan riboflavine beïnvloeden	118
10.2.6. Andere factoren die de behoefte aan riboflavine beïnvloeden	119
10.2.7. Toxiciteit	119
<b>10.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	119
10.3.1. Minimumbehoefte	119
10.3.2. Adequaet niveau van inneming	120
<b>10.4. LITERATUUR</b>	121

*riboflavine*

## 10.1. INLEIDING

### 10.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Riboflavine, voorheen bekend als vitamine B<sub>2</sub>, is een oranje-gele kristallijne stof, die matig in water oplosbaar is. Riboflavine is stabiel bij verhitting in zure, maar niet in alkalische oplossingen. Het ontleedt gemakkelijk bij bestraling met licht, vooral in het golflengtegebied van 420-560 nm (1). Belangrijke bronnen van riboflavine zijn melk en melkproducten, vlees en vleeswaren, groenten, fruit en graanproducten (2).

### 10.1.2. Fysiologische betekenis.

In plantaardige en dierlijke weefsels wordt riboflavine aangetroffen als bestanddeel van de prosthetische groepen van ongeveer 60 flavoproteïnen. Deze prosthetische groepen zijn het FMN (flavinemononucleotide of riboflavine-5'-fosfaat) en het FAD (flavine-adeninedinucleotide). FMN wordt gevormd door binding van een fosfaatgroep aan riboflavine en FAD door binding van FMN aan AMP (adenosinemonofosfaat). Voorbeelden van flavine-gebonden enzymen zijn D- en L-aminozuuroxydase, xanthineoxydase, barnsteen-zuurdehydrogenase, cytochroom-C-reductase, glutathionreductase en  $\alpha$ -glycerolfosfaatdehydrogenase. Deze enzymen zijn in de stofwisseling betrokken bij talrijke oxydatie- en reductiereacties, waaronder de oxydatie van aminozuren tot ketozuren, de synthese en afbraak van vetzuren, reacties in de citroenzuurcyclus en in de elektronentransportketen (3).

### 10.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

#### *Bij dieren.*

Het eerste verschijnsel van riboflavinedeficiëntie bij jonge dieren is acute groeistand. Verder treden na verloop van tijd verschijnselen op zoals haaruitval, conjunctivitis, vascularisatie van de cornea, troebeling van de ooglens (afhankelijk van de rattenstam), verminderde voortplanting met afwijkingen bij het nageslacht, hypoplasie van het beenmerg, anemie en uiteindelijk de dood (4,5,6).

#### *Bij de mens.*

Inzicht in de klinische verschijnselen van een riboflavinedeficiëntie is verkregen door mensen onder experimentele omstandigheden te onderwerpen aan een riboflavinedeficiente voeding. De hierbij optredende verschijnselen waren ontstekingen van de opperhuid op de grens met slijmvlies, zoals bij de mondhoeken (angulaire stomatitis) en bij de lippen (cheilosis). Verder is dermatitis (seborrhoïdes) van de nasolabiale plooiën en van het scrotum waargenomen. Deze verschijnselen zijn echter niet specifiek voor een riboflavinedeficiëntie. Voorts gaat een riboflavinedeficiëntie gepaard met een verlaging van het hemoglobinegehalte. Bij ernstige riboflavinedeficiëntie is normochrome normocytaire anemie en reticulocytopenie vastgesteld (4,5,6).

Bij de mens doen zich geen ernstiger deficiëntieverschijnselen voor dan de bovengenoemde, ook al is de riboflavine-innemering langdurig van geringe omvang.

## riboflavine

Vermoed wordt dat het lichaam bij een riboflavinetekort in staat is door weefselafbraak een minimumhoeveelheid riboflavine-bevattende enzymen in stand te houden (7).

### 10.1.4. Bepaling van de riboflavinestatus.

Bij de bepaling van de riboflavinestatus wordt gebruik gemaakt van de daling in de activiteit van flavine-enzymen die bij een riboflavinetekort optreedt (8). De activeringscoëfficiënt van glutathionreductase in erythrocyten ( $\alpha$ -EGR) wordt beschouwd als een gevoelige en specifieke parameter van de riboflavinestatus. Bij een activeringscoëfficiënt van 1,2-1,3 zou de riboflavinestatus marginaal zijn. Een activeringscoëfficiënt van meer dan 1,3 wijst op een riboflavinetekort op cellulair niveau (9).

Voorts wordt bij bevolkingsonderzoek de excretie van riboflavine met de urine wel gebruikt als parameter voor de riboflavinestatus. Deze methode is onder niet gecontroleerde omstandigheden echter minder geschikt, omdat de riboflavine-excretie in urine niet alleen door de lichaamsvoorraad, maar ook door de recente inneming van het vitamine wordt beïnvloed.

## 10.2. RIBOFLAVINEBEHOEFTE

### 10.2.1. Volwassenen.

Uit de resultaten van de klassieke lange-termijn onderzoeken bij volwassenen is gebleken dat bij een voeding die minder dan 0,06 mg riboflavine/MJ bevat na enkele maanden klinische deficiëntieverschijnselen ontstaan. Voorts werd waargenomen dat bij een voeding die meer dan 0,06 mg riboflavine/MJ bevat klinische deficiëntieverschijnselen als gevolg van een riboflavinetekort niet optreden of weer verdwijnen. Op grond van deze bevindingen werd door Bro-Rasmussen geconcludeerd dat, indien het al dan niet optreden van klinische deficiëntieverschijnselen als criterium wordt gehanteerd, de minimum riboflavinebehoefte van volwassenen ca. 0,06 mg/MJ zou bedragen (6).

Tabel 10.1. Relatie tussen het riboflavinegehalte van de voeding en de riboflavine-uitscheiding met de urine.

n	inneming riboflavine mg/24 uur	weken	riboflavine in urine	
			mcg/24 uur	% van de inneming
15	0,55	15	51±11	9,3
11	0,75	12	73±5	9,7
12	0,85	15	76±38	8,9
28	1,10	13	97±62	8,8
39	1,60	100	434±185	26,5
12	2,15	10-78	714±293	33,2
13	2,55	2-44	849±258	33,3
13	3,55	1½	1714±300	48,3

n = aantal proefpersonen

Bron: (11)

In bevolkingsonderzoek werden bij een riboflavine-inneming van minder dan 0,7 mg/dag klinische deficiëntieverschijnselen en een zeer lage riboflavine-uitscheiding met de urine, <0,04 mg/dag, waargenomen (10). Bij bevolkingsgroepen met een riboflavine-inneming van 1,0-1,3 mg/dag was de uitscheiding met de urine aanmerkelijk hoger, namelijk ca. 0,16 mg/dag (10).



Door de groep van Horwitt is de relatie tussen het riboflavinegehalte van de voeding en de riboflavine-uitscheiding met de urine experimenteel onderzocht (11). De riboflavine-uitscheiding met de urine werd bepaald nadat de proefpersonen zich aan een bepaald niveau van riboflavine-innemering hadden aangepast. Alle voedingen leverden ca. 9,2 MJ/dag. De resultaten van de onderzoeken zijn vermeld in tabel 10.1. Waargenomen werd, dat de riboflavine-uitscheiding met de urine met een factor 4 toeneemt als de inneming verhoogd wordt van 1,1 tot 1,6 mg/dag. Voorts bleek de verhouding tussen de hoeveelheid riboflavine in de urine en de hoeveelheid riboflavine in de voeding bij een inneming riboflavine van  $\leq 1,1$  mg een constante waarde te bereiken. Het niveau van 1,1 mg/dag werd daarom als een kritisch niveau beschouwd waar beneden de inneming niet zou moeten dalen. Deze opvatting wordt ondersteund door het feit dat personen, die gedurende meer dan acht jaar 1,1 mg riboflavine/dag met de voeding hadden ingenomen, na suppletie met 1 mg riboflavine/dag, deze extra hoeveelheid volledig met de urine uitscheiden. Dit wijst op weefselverzadiging (7).

### 10.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.

Er is zeer weinig onderzoek verricht naar de riboflavinebehoefte van kinderen. Op grond van twee onderzoeken bij in totaal vijf kinderen (energie-innemering 3,8-6,3 MJ/dag) werd een zogenaamd kritisch niveau van inneming gerapporteerd van 0,6-1,0 mg riboflavine/dag (6). Een riboflavine-innemering van 0,95 mg/dag leidde bij adolescenten met scrotale dermatitis en een deficiënte riboflavinestatus binnen twee weken niet tot weefselverzadiging, te oordelen naar de riboflavine-excretie met de urine. Wel genas binnen 17 dagen bij 8 van de 10 jongens de scrotale dermatitis. Een inneming van meer dan 0,95 mg/dag leidde binnen twee weken wel tot weefselverzadiging (12).

Moedermelk bevat ca. 0,3 mg/l riboflavine en levert de zuigeling, op basis van een consumptie van 800 ml/dag, ca. 0,24 mg riboflavine/dag (2,13). Deze hoeveelheid blijkt in de behoefte van de zuigeling te voorzien.

### 10.2.3. Zwangerschap en lactatie.

In enkele klassieke onderzoeken werd aangetoond dat de riboflavine-uitscheiding met de urine tijdens het derde trimester van de zwangerschap afneemt (6,10). Dit kan duiden op een verhoogde behoefte. Bij Nederlandse vrouwen werd aangetoond dat na de 34e week van de zwangerschap een lichte toename van de totale hoeveelheid circulerend riboflavine optreedt, die na de bevalling verdwijnt. De waarden voor de EGR-activiteit en  $\alpha$ -EGR vertoonden een grote spreiding, maar bleven gemiddeld onveranderd (14).

In een onderzoek bij zwangere en niet-zwangere vrouwen werd bij meer dan 20% van de zwangere vrouwen tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap een  $\alpha$ -EGR van meer dan 1,2 gevonden, terwijl bij de niet-zwangere vrouwen in geen enkel geval een dergelijke waarde werd aangetroffen (15). Het niveau van de  $\alpha$ -EGR, gemeten in het derde trimester, was negatief gecorreleerd met de riboflavine-innemering in het tweede trimester van de zwangerschap. Er kon geen relatie worden

aangetoond tussen de riboflavinestatus en het resultaat van de zwangerschap. Hoewel het niet bekend is of normaalwaarden van biochemische parameters voor de riboflavine-status van niet-zwangeren ook voor zwangeren van toepassing kunnen zijn, zouden de bevindingen kunnen wijzen op een wat hogere behoefte tijdens de zwangerschap.

Aangenomen mag worden, dat tijdens de lactatieperiode de riboflavinebehoefte is verhoogd met een hoeveelheid, die wordt uitgescheiden met de moedermelk.

#### **10.2.4. Biologische beschikbaarheid.**

Parenteraal toegediend riboflavine werd in dezelfde mate met de urine uitgescheiden als oraal toegediend riboflavine. Dit betekent dat de absorptie vrijwel volledig is (7).

Bij ratten met een thiaminedeficiëntie bleek riboflavine slecht te worden geabsorbeerd (7,10). In hoeverre dit ook geldt voor de mens is niet bekend.

#### **10.2.5. Factoren in de voeding die de behoefte aan riboflavine beïnvloeden.**

##### *Energie.*

Met het oog op de functie van flavoproteïnen in de stofwisseling ligt het voor de hand te veronderstellen dat de riboflavinebehoefte afhankelijk is van het energieverbruik van het lichaam. Bro-Rasmussen constateerde dat bij zeven in de literatuur gerapporteerde onderzoeken het kritische niveau van inneming bij volwassenen steeds een waarde had van 0,5-0,6 mg riboflavine/MJ (6). Op grond hiervan zijn door de FAO/WHO aanbevelingen voor riboflavine opgesteld op basis van het energieverbruik (10). Het door Bro-Rasmussen veronderstelde verband tussen de behoefte aan riboflavine en het energieverbruik is onderwerp van discussie geweest. Met name Horwitt heeft de juistheid van deze veronderstelling aangevochten (7). Deze onderzoeker wees erop dat in twee van de zeven door Bro-Rasmussen aangehaalde onderzoeken de riboflavine-uitscheiding met de urine hoger was dan paste bij het kritische niveau van inneming. Verder werd opgemerkt dat er geen onderzoeken bekend zijn waaruit blijkt dat een hoger energieverbruik op zich een daling van de riboflavine-uitscheiding met de urine tot gevolg heeft, hetgeen zou wijzen op een verhoogde behoefte. In onderzoek bij de rat is voorts aangetoond dat verliezen aan riboflavine tijdens de stofwisseling als gevolg van het functioneren van flavine-enzymen vrijwel niet plaatsvinden (16). Op grond van gegevens uit onderzoek bij de rat kan worden geschat dat bij de mens de riboflavine-afbraak niet meer zal bedragen dan 0,006 mg/MJ, hetgeen een te verwaarlozen hoeveelheid is. Deze bevindingen hebben er mede toe geleid dat in Engeland en de Verenigde Staten de aanbevolen hoeveelheden voor riboflavine niet meer gekoppeld zijn aan het energieverbruik, maar dat deze worden gerelateerd aan de basaalstofwisseling (17,18).

##### *Eiwit.*

Er zijn talrijke gegevens, die wijzen op een verband tussen riboflavine en het eiwitmetabolisme. Het sterkst komt deze relatie naar voren in de algemene bevinding, dat riboflavine bij eiwittekort of bij een negatieve stikstofbalans niet kan worden benut

en dat eiwitten bij riboflavinetekort niet kunnen worden gemetaboliseerd. Het verband tussen riboflavine en het eiwitmetabolisme wordt mogelijk verklaard door de relatie tussen riboflavine en vitamine B<sub>6</sub>. Vitamine B<sub>6</sub> is het centrale vitamine in de stofwisseling van de aminozuren. Voor de omzetting van vitamine B<sub>6</sub> in de biologisch actieve vorm pyridoxal-5'-fosfaat is riboflavine nodig.

De relatie met de eiwitstofwisseling heeft ertoe geleid dat de aanbevelingen voor de riboflavinevoorziening soms worden gekoppeld aan de eiwitconsumptie. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de riboflavinebehoefte hoger is indien meer eiwit wordt geconsumeerd dan nodig is om in de behoefte te voorzien (7). Aanbevelingen voor riboflavine die gebaseerd zijn op de eiwitconsumptie en niet op de eiwitbehoefte zijn dan ook minder juist.

#### **10.2.6. Andere factoren die de behoefte aan riboflavine beïnvloeden.**

##### *Lichamelijke activiteit.*

Resultaten van onderzoek bij vrouwen suggereren dat lichamelijke activiteit de behoefte aan riboflavine verhoogt (19,20,21). Gebleken is namelijk dat door lichamelijke activiteit de  $\alpha$ -EGR werd verhoogd. Het is echter mogelijk dat inspanning (tijdelijk) een verschuiving teweegbrengt in de verdeling van riboflavine in het lichaam, zonder dat dit gepaard gaat met een verhoogde behoefte. Deze mogelijkheid wordt ondersteund door resultaten van onderzoek bij zwemmers en bij vrouwen met overgewicht (21,22).

Uit deze onderzoeken blijkt dat riboflavinesuppletie geen invloed heeft op respectievelijk het prestatievermogen en de aërobe capaciteit.

#### **10.2.7. Toxiciteit.**

Toediening van riboflavine in een dosis van 10 g/kg lichaamsgewicht aan ratten en van 2 g/kg lichaamsgewicht aan honden veroorzaakt geen ziekteverschijnselen. Een intraperitoneale dosis van 340 g/kg lichaamsgewicht toegediend aan muizen gaf eveneens geen effecten te zien. Deze hoeveelheid komt overeen met 20 g/kg lichaamsgewicht voor de mens. De LD<sub>50</sub> voor de rat bij een intraperitoneale toediening bedroeg 560 g/kg lichaamsgewicht (2).

### **10.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

#### **10.3.1. Minimumbehoefte.**

Zoals aangegeven in §10.2. kunnen klinische deficiëntieverschijnselen bij volwassenen worden voorkomen met een inneming van 0,7 mg riboflavine/ dag. Volgens commissie is voor het vaststellen van de minimumbehoefte het al dan niet optreden van weefselverzadiging een veiliger criterium dan het al dan niet optreden van klinische deficiëntieverschijnselen. Op grond van de informatie in §10.2. kan worden aangenomen dat bij volwassenen weefselverzadiging optreedt bij een inneming

## riboflavine

van  $\geq 1,1$  mg riboflavine/dag. De minimumbehoefte voor volwassenen wordt daarom door de commissie gesteld op 1,1 mg riboflavine/dag.

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om de minimumbehoefte van andere categorieën te kunnen vaststellen.

### 10.3.2. Adequaat niveau van inneming.

In §10.2.5. is aangegeven dat de behoefte aan riboflavine zou moeten worden gerelateerd aan de basaalstofwisseling of aan de eiwitbehoefte. In het door de commissie opgestelde adequate niveau van inneming van eiwit wordt al rekening gehouden met de basaalstofwisseling. In verband hiermee heeft de commissie gekozen voor het relateren van de riboflavinebehoefte aan de eiwitbehoefte en wel op de volgende wijze: De minimum eiwitbehoefte van de volwassen man werd onder Nederlandse omstandigheden (NEB = ca. 80% ten opzichte van kippeï-eiwit) in hoofdstuk 3 berekend op 0,65 g/kg lichaamsgewicht. Bij een lichaamsgewicht van 75 kg en een minimum riboflavinebehoefte van 1,1 mg/dag bedraagt de minimum riboflavinebehoefte per gram eiwit:

$$\frac{1,1}{75 \times 0,65} = \text{ca. } 0,025 \text{ mg riboflavine/g eiwit}$$

Met behulp van de factor 0,025, het adequate niveau van inneming voor eiwit en het referentiegewicht kan het adequate niveau van inneming voor riboflavine voor de verschillende (leeftijds)categorieën worden berekend (zie tabel 10.2).

Het is hierbij opmerkelijk dat in moedermelk de verhouding tussen riboflavine en eiwit eveneens ca. 0,025 mg riboflavine/g eiwit is.

Tijdens de lactatieperiode moet het op de aangegeven wijze berekende adequate niveau van inneming worden verhoogd met 0,3 mg/dag om de riboflavine-uitscheiding met moedermelk te compenseren.

Tabel 10.2. Adequaat niveau van inneming voor riboflavine per dag.

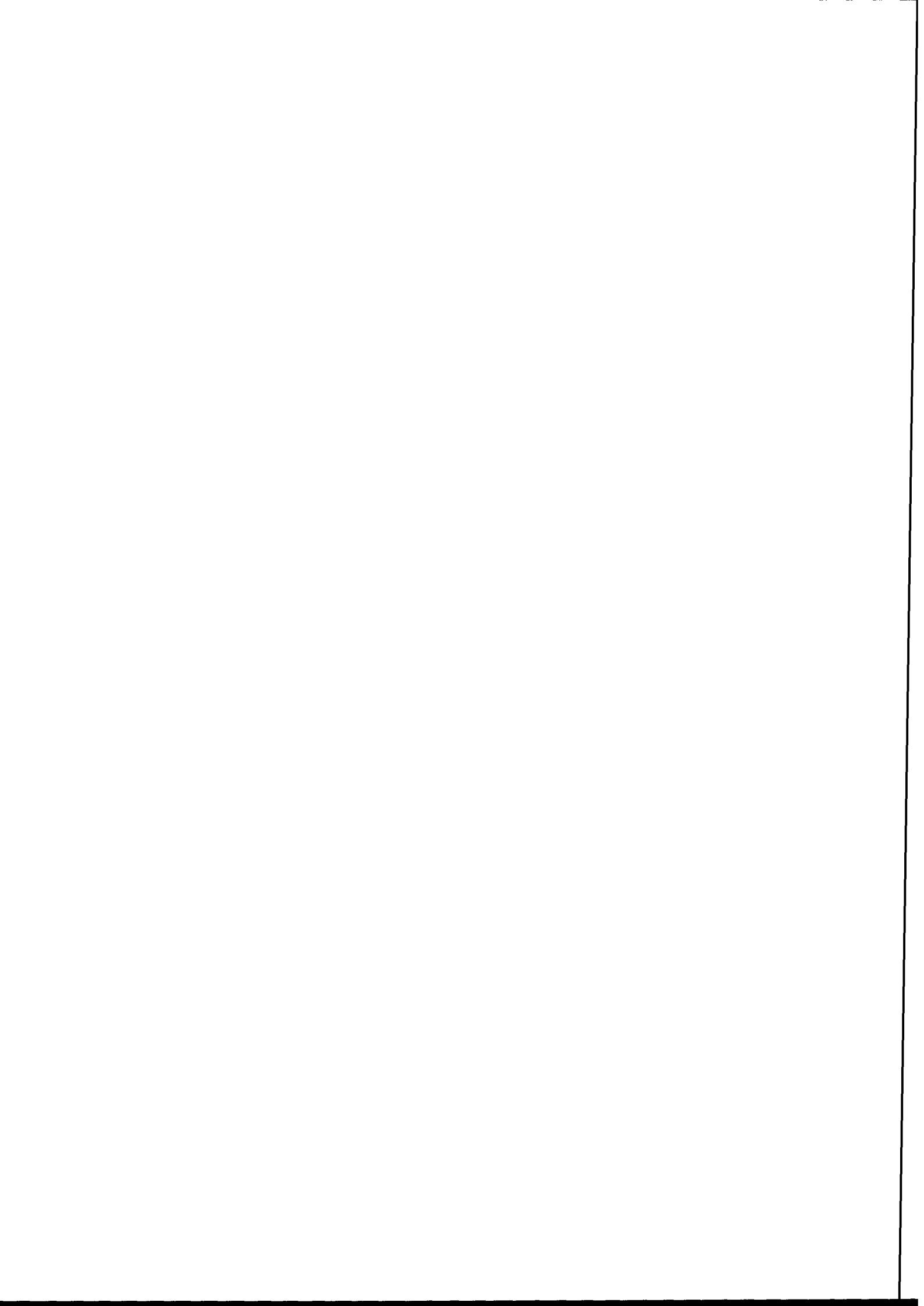
categorie/ leeftijd jr	mg
zuigelingen	
0-½	0,35 <sup>1)</sup>
½-1	0,4
jongens	
1-4	0,6
4-7	0,8
7-10	1,0
10-13	1,2
13-16	1,5
16-19	1,6
meisjes	
1-4	0,6
4-7	0,8
7-10	1,0
10-13	1,2
13-16	1,3
16-19	1,3
mannen	
19-22	1,6
22-50	1,6
50-65	1,6
>65	1,5
vrouwen	
19-22	1,3
22-50	1,3
50-65	1,3
>65	1,3
zwangeren	1,8
zogenden	2,1 <sup>2)</sup>

### 10.4. LITERATUUR

1. Rivlin RS. Riboflavin. New York: Plenum Press, 1975.
2. Commissie Nederlandse voedingsmiddelen tabel. Nederlandse voedingsmiddelen tabel. 35e druk. 's-Gravenhage: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1987.
3. Cooperman JM, Lopez R. Riboflavin. In: Machlin LJ, ed. Handbook of vitamins. New York: Marcel Dekker, 1984: 245-97.

- 1) Dit komt overeen met 0,06 mg per kg lichaamsgewicht per dag.
- 2) Inclusief een hoeveelheid van 0,3 mg per dag ter compensatie van de riboflavine-uitscheiding met moedermelk.

4. Horwitt MK. Riboflavin. In: Goodhart R, Shils ME, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lee & Febiger, 1980; 197-203.
5. Mickelson O. Present knowledge of riboflavin. In: *Present knowledge of nutrition*. New York: Nutrition Foundation, 1967.
6. Bro-Rasmussen F. The riboflavin requirement of animals and man and associated metabolic relations. II. Relation of requirement to the metabolism of protein and energy. *Nutr Abstr Rev* 1958; 28: 369-86.
7. Horwitt MK. Nutritional requirements of man, with special reference to riboflavin. *Am J Clin Nutr* 1966; 18: 458-66.
8. Prentice AM, Bates CJ. A biochemical evaluation of the erythrocyte glutathione reductase (EC 1.6.4.2) test for riboflavin status. I. Rate of specificity of response in acute deficiency. *Br J Nutr* 1981; 45: 37-52.
9. Sauberlich HE, et al. Application of the erythrocyte glutathione reductase assay in evaluating riboflavin nutritional status in a high school student population. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 756-62.
10. FAO/WHO. Requirements of vitamin A, thiamine, riboflavin and niacin. WHO Techn Rep Series 362. Geneva: WHO, 1967.
11. Horwitt MK, et al. Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariboflavinosis. *J Nutr* 1950; 41: 247-64.
12. Lo CS. Riboflavin status of adolescent southern Chinese: riboflavin saturation studies. *Hum Nutr: Clin Nutr* 1985; 39C: 297-301.
13. Souci SW, et al. *Food composition and nutrition tables 1981/1982*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1981.
14. Van den Berg H, Bruinse HW. *On the role of nutrition in normal human pregnancy*. Utrecht: Proefschrift, 1983.
15. Vir SC, et al. Riboflavin status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2699-2705.
16. Bessey OA, et al. The riboflavin economy of the rat. *J Nutr* 1958; 64: 185.
17. Department of Health and Social Security (DHSS). *Recommended daily amounts of food energy and nutrients for groups of people in the United Kingdom*. Report by the Committee on Medical Aspects of Food Policy, London: HMSO, 1979.
18. National Research Council. *Recommended dietary allowances*. Washington DC: National Academy of Sciences, 1980.
19. Belko AZ, et al. Effects of exercise on riboflavin requirements of young women. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 509-17.
20. Belko AZ, et al. Effects of aerobic exercise and weight loss on riboflavin requirements of moderately obese, marginally deficient young women. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 553-61.
21. Belko AZ, et al. Effects of exercise on riboflavin requirements: Biological validation in weight reducing women. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 270-7.
22. Tremblay A, et al. The effects of a riboflavin supplementation on the nutritional status and performance of elite swimmers. *Nutr Res* 1984; 4: 201-8.



# 11. Vitamine B<sub>6</sub>

<b>11.1. INLEIDING</b>	125
11.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	125
11.1.2. Fysiologische betekenis	125
11.1.3. Deficiëntieverschijnselen	126
11.1.4. Bepaling van de vitamine B <sub>6</sub> status	126
<b>11.2. VITAMINE B<sub>6</sub> BEHOEFTE</b>	127
11.2.1. Inleiding	127
11.2.2. Volwassenen	127
11.2.3. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	129
11.2.4. Zwangerschap en lactatie	130
11.2.5. Factoren in de voeding die de behoefte aan vitamine B <sub>6</sub> beïnvloeden	131
11.2.6. Biologische beschikbaarheid	131
11.2.7. Andere factoren die de behoefte aan vitamine B <sub>6</sub> beïnvloeden	131
11.2.8. Toxiciteit	132
<b>11.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	132
11.3.1. Minimumbehoefte	132
11.3.2. Adequaat niveau van inneming	133
<b>11.4. LITERATUUR</b>	134

*vitamine B<sub>6</sub>*



## 11.1. INLEIDING

### 11.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Vitamine B<sub>6</sub> is de algemene naam voor alle 3-hydroxy-2-methylpyridinederivaten die bij ratten kwalitatief de biologische activiteit vertonen van pyridoxine (1). De belangrijkste vormen van vitamine B<sub>6</sub> zijn pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine (al of niet 5'-gefosforyleerd).

De verschillende vormen van vitamine B<sub>6</sub> in zuivere oplossing zijn redelijk bestand tegen verhitting en redelijk stabiel in zuur en alkalisch milieu. Speciaal in neutraal en alkalisch milieu zijn zij gevoelig voor blootstelling aan zonlicht (2). In voedingsmiddelen kan door verhitting het gehalte sterk teruglopen. Bij het braden van vlees kunnen verliezen optreden van ca. 45% bij rundvlees en ca. 30% bij varkensvlees (3). In vergelijkbaar onderzoek werden bereidingsverliezen aan vitamine B<sub>6</sub> in vlees vastgesteld van 50-70% (4,5). In aardappelen bedroegen de verliezen aan vitamine B<sub>6</sub> als gevolg van koken gemiddeld ca. 15% en van frituren ca. 30% (6).

Goede bronnen van vitamine B<sub>6</sub> zijn vlees, eieren, vis, graanprodukten, aardappelen en peulvruchten. In kleinere hoeveelheden wordt vitamine B<sub>6</sub> aangetroffen in groenten, melk en kaas.

### 11.1.2. Fysiologische betekenis.

De verschillende vormen van vitamine B<sub>6</sub> bezitten alle vitamine-activiteit en kunnen in het lichaam in elkaar worden omgezet. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de relatieve biologische activiteit van de drie verbindingen bij de mens. Er bestaat wellicht een verschil in de biologische activiteit van de verbindingen. Uit onderzoek is gebleken dat pyridoxamine in vergelijking met pyridoxine en pyridoxal langzamer wordt geabsorbeerd en/of op een ander wijze wordt gemetaboliseerd (7).

De 5'-fosfaatverbindingen van pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine worden in het maagarmkanaal gehydrolyseerd, waarna de gevormde methylpyridines worden geabsorbeerd (8). De verschillende verbindingen van de vitamine B<sub>6</sub> groep kunnen worden omgezet in de biologisch actieve cofactor pyridoxalfosfaat.

Pyridoxalfosfaat en in mindere mate pyridoxaminefosfaat fungeren als cofactor van een groot aantal enzymen die betrokken zijn bij de aminozuurstofwisseling. Het betreft hier transaminase-, decarboxylase-, racemase-, eliminatie- en condensatiereacties (8,9). Daarnaast zou vitamine B<sub>6</sub> direct dan wel indirect een rol spelen in de koolhydraat- en vetstofwisseling. Ca. 50% van het vitamine B<sub>6</sub> in het lichaam is gebonden aan het enzym fosforylase in de spier, dat glycogeen omzet in glucose-1-fosfaat. Door verschillende onderzoekers wordt echter gesuggereerd dat het vitamine in dit enzym geen katalytische functie heeft, maar een rol vervult bij het handhaven van de enzymstructuur (10,11). Volgens deze auteurs vervult vitamine B<sub>6</sub> in de vetstofwisseling slechts een indirecte rol.

## *vitamine B<sub>6</sub>*

### **11.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

Vast staat dat zowel bij dieren als bij de mens vitamine B<sub>6</sub> wordt gevormd door micro-organismen in het darmkanaal. Hoewel wordt aangenomen dat maar weinig van dit in het darmkanaal gevormde vitamine B<sub>6</sub> wordt geabsorbeerd, blijkt het moeilijk om klinische verschijnselen van een vitamine B<sub>6</sub> deficiëntie bij de mens op te wekken met behulp van een vitamine B<sub>6</sub> deficiënte voeding (11).

#### *Bij dieren.*

Symptomen van vitamine B<sub>6</sub> deficiëntie die algemeen bij dieren optreden zijn onder andere: verminderde algemene conditie, veranderingen in de hoofdhuid en slijmvliezen, aantasting van het centraal zenuwstelsel, microcytaire hypochrome anemie en een daling van het aantal lymfocyten in de circulatie.

Bij bepaalde diersoorten kunnen zich voorts storingen voordoen in het maagdarmkanaal (pluimvee), gezichtsvermogen (varkens, zalm) en bij de voortplanting (pluimvee) (12).

#### *Bij de mens.*

Bij zuigelingen die werden gevoed met een zuigelingenvoeding die arm was aan vitamine B<sub>6</sub>, zijn verschijnselen waargenomen als convulsies, overgeven en gewichtsverlies. Deze verschijnselen konden door toediening van extra vitamine B<sub>6</sub> worden voorkomen. Bij volwassenen zou een vitamine B<sub>6</sub> tekort depressie, verwardheid en een afwijkend elektro-encefalogram (EEG) gevolgd door convulsies veroorzaken. De belangrijkste veranderingen die worden waargenomen als gevolg van een vitamine B<sub>6</sub> deficiënte voeding, zijn hypochrome anemie en het verdwijnen van het vermogen om tryptofaan in nicotinezuur om te zetten (12).

### **11.1.4. Bepaling van de vitamine B<sub>6</sub> status.**

Over de bruikbaarheid van verschillende methoden voor het vaststellen van de vitamine B<sub>6</sub> status bestaat in de literatuur geen eenduidige mening. Waarschijnlijk door het relatief eenvoudige karakter van de bepalingsmethode is de tryptofaanbelastingstest de meest toegepaste methode voor het vaststellen van een vitamine B<sub>6</sub> deficiëntie bij de mens. Bij deze test wordt na een tryptofaanbelasting de excretie van tryptofaanmetabolieten, in het bijzonder xanthureenzuur, in de urine gemeten (12). Ook wordt wel een methioninebelastingstest toegepast. Andere veel gebruikte parameters voor de vitamine B<sub>6</sub> status bij de mens zijn het pyridoxal-5'-fosfaat (PLP) niveau in bloed of plasma en de excretie van vitamine B<sub>6</sub> of 4'-pyridoxinezuur met de urine (8). Een PLP-gehalte van het plasma <15 nmol/l en in bloed <30 nmol/l wordt door de commissie als deficiënt beschouwd. Een veel toegepaste methode is voorts de meting van de activiteit van het enzym glutamaat-oxaalacetaat-transaminase in erythrocyten (EGOT) en de in vitro stimulering ervan door PLP ( $\alpha$ -EGOT).

## 11.2. VITAMINE B<sub>6</sub> BEHOEFTE

### 11.2.1. Inleiding.

De behoefte aan vitamine B<sub>6</sub> blijkt toe te nemen naarmate de voeding meer eiwit bevat (13,14,15,16,17). Dit wordt veroorzaakt door de rol die vitamine B<sub>6</sub> vervult in de aminozuurstofwisseling. De mate waarin de vitamine B<sub>6</sub> behoefte toeneemt, wordt vooral bepaald door het gehalte aan zwavelbevattende aminozuren in de voeding, met name methionine (15).

### 11.2.2. Volwassenen.

#### *Mannen.*

Bij mannen die gedurende een periode van 24 dagen rantsoenen gebruikten die 165 g eiwit en 1,93 mg vitamine B<sub>6</sub> bevatten, werd een verhoogde xanthureenzuuruitscheiding in de urine vastgesteld na een belasting met 10 g tryptofaan (18). Deze verhoogde uitscheiding trad niet op wanneer de rantsoenen 2,76 mg vitamine B<sub>6</sub> bevatten.

In een depletie-onderzoek gebruikten jonge volwassen mannen een voeding met 30 of 100 g eiwit/dag (13). Bij de 5 personen die de voeding met 30 g eiwit gebruikten, bleek 1 mg pyridoxine per dag voldoende en 1,25-1,5 mg ruim voldoende om de xanthureenzuuruitscheiding in de urine na tryptofaanbelasting te normaliseren. Bij de 6 personen die de voeding met 100 g eiwit/dag gebruikten, waren deze hoeveelheden respectievelijk 1,5 en 1,75-2,0 mg pyridoxine/dag.

De groep van Canham nam in depletie-onderzoeken waar dat bij voedingen met 40 en 80 g eiwit/dag en een pyridoxinegehalte van 2 mg de xanthureenzuuruitscheiding in de urine na tryptofaanbelasting op het normale niveau gehandhaafd bleef (14). Deze onderzoekers rapporteerden dat bij een voeding met 80 g eiwit/dag de vitamine B<sub>6</sub> behoefte minimaal 1,0 mg zou bedragen en bij een voeding met 100 g eiwit/dag minimaal 1,3-1,5 mg. Bij een voeding met 100 g eiwit/dag zou de optimale vitamine B<sub>6</sub> voorziening volgens deze onderzoekers op het niveau van 1,5-2,0 mg/dag liggen.

In een onderzoek bij 6 jonge volwassen mannen werd waargenomen, dat 1,06 mg pyridoxine per dag onvoldoende was om de uitscheiding van tryptofaanmetabolieten in de urine na een belasting met dit aminozuur te normaliseren, wanneer een voeding met 100 g eiwit/dag werd gebruikt (19,20). In een tweede onderzoek bleek dat, onafhankelijk van het feit of de mannen een voeding met 54 dan wel 150 g eiwit/dag gebruikten, 1,66 mg pyridoxine voldoende was om het normale niveau van de tryptofaanmetabolieten in de urine te handhaven (16). Na een depletieperiode waarin de testvoedingen slechts 0,16 mg pyridoxine/dag bevatten, was 0,76 mg pyridoxine/dag bij een voeding met 54 g eiwit/dag voldoende om het excretieniveau van deze metabolieten te normaliseren. Voor de voeding met het 150 g eiwit/dag was 2,16 mg pyridoxine/dag nauwelijks voldoende (21). De resultaten van genoemde onderzoeken zijn vermeld in tabel 11.1.

vitamine B<sub>6</sub>

Tabel 11.1. Resultaten van onderzoek naar de vitamine B<sub>6</sub> behoefte van volwassenen.

eiwit- inneming g	vitamine B <sub>6</sub> inneming mg			vitamine B <sub>6</sub> mg/g eiwit			ref.
	onvol- doende*	vol- doende*	ruim voldoende*	onvol- doende*	voldoende*	ruim voldoende*	
							mannen
165	1,93	2,76	-	0,012	0,017	-	(18)
150	-	2,16	-	-	0,014	-	(21)
150	0,76	1,66	-	0,005	0,011	-	(16)
100	-	1,50	-	-	0,015	-	(17)
100	1,25	1,50	1,75-2,00	0,0125	0,015	0,0175-0,020	(13)
100	-	1,3-1,5	1,50-2,00	-	0,013-0,015	0,0150-0,020	(14)
100	1,06	-	-	0,0106	-	-	(19)
80	-	-	2,00	-	-	0,025	(14)
80	-	1,00	-	-	0,0125	-	(14)
54	-	0,76	1,66	-	0,014	0,031	(16)
40	-	-	2,00	-	-	0,050	(14)
30	0,75	1,00	1,25-1,50	0,025	0,033	0,040-0,050	(13)
							vrouwen
109	-	-	2,16	-	-	0,020	(23)
78	0,99	-	2,19	0,013	-	0,028	(22)
57	0,94	1,54	-	0,016	0,027	-	(24)

\* Beoordeeld op grond van de in het betreffende onderzoek gehanteerde statusparameters.

*Vrouwen.*

In een onderzoek bij 9 vrouwen die een voeding met 78 g eiwit/dag gebruikten, werd vastgesteld dat een inneming per dag van 0,99 mg pyridoxine onvoldoende en van 2,19 mg ruim voldoende was om het normale niveau van de verschillende parameters voor de vitamine B<sub>6</sub> status te handhaven (22). In dit onderzoek werd een grote interindividuele variatie in het niveau van de onderzochte parameters waargenomen.

In een ander onderzoek bleek 2,16 mg pyridoxine bij een eiwitinneming van 109 g/dag ruim voldoende om een normale vitamine B<sub>6</sub> status te bewerkstelligen (23).

Donald et al. concluderen op basis van het vitamine B<sub>6</sub> gehalte in erythrocyten en de excretie van vitamine B<sub>6</sub> en pyridoxinezuur met de urine dat de vitamine B<sub>6</sub> behoefte van jonge vrouwen 1,5 mg pyridoxine/dag bedraagt (24). De 8 proefpersonen in dit onderzoek gebruikten voedingen die 57 g eiwit/dag bevatten. De resultaten van genoemde onderzoeken bij vrouwen zijn vermeld in tabel 11.1.

Verschillende auteurs komen op basis van de resultaten van hun onderzoeken tot de conclusie dat bij vrouwen sneller afwijkingen optreden in de aminozuurstofwisseling als gevolg van een vitamine B<sub>6</sub> depletie dan bij mannen (23,25,26). Voorts vertoonden de vrouwen in deze onderzoeken, waarin sprake was van vergelijkbare omstandigheden, hogere excretieniveaus van methionine- en tryptofaanmetabolieten in de urine na een belasting met deze aminozuren dan mannen. Deze waarnemingen suggereren volgens de onderzoekers dat vrouwen een groter risico

lopen om een vitamine B<sub>6</sub> tekort te krijgen dan mannen. Mogelijk spelen hormonen hierbij een rol.

#### *Ouderen.*

Enkele onderzoekresultaten geven aan dat de gemiddelde waarden van de biochemische parameters voor de vitamine B<sub>6</sub> status bij ouderen op een lager niveau liggen dan bij jongeren (27,28,29,30). Het is niet bekend of het vitamine B<sub>6</sub> metabolisme op oudere leeftijd afwijkt van dat op jongere leeftijd (31). De minder gunstige vitamine B<sub>6</sub> status van ouderen zou ook een gevolg kunnen zijn van een te lage inneming van dit vitamine.

### **11.2.3. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.**

Een goede vitamine B<sub>6</sub> voorziening van de foetus, in de periode van enige maanden voor de geboorte en van de pasgeborene tot enige maanden na de geboorte, is van groot belang voor de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel. Waargenomen is, dat het pyridoxalfosfaatgehalte van het navelstrengbloed hoger is dan van het bloed van de moeder (32,33). Dit wijst op een concentratiemechanisme in de placenta, waardoor de pasgeborene bij een goede vitamine B<sub>6</sub> voorziening van de moeder wordt voorzien van een adequate pyridoxalfosfaatreserve bij de geboorte.

In 1953 zijn voor het eerst vitamine B<sub>6</sub> deficiëntieverschijnselen bij de zuigeling beschreven, na gebruik van bepaalde zuigelingenvoedingen (34). De bevindingen met de vitamine B<sub>6</sub> deficiënte zuigelingenvoeding zijn door Bessy uitgewerkt (35). Bij 5 zuigelingen die werden gevoed met voedingen die minder dan 0,1 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag bevatten, traden convulsies op. Deze convulsies konden worden voorkomen met voedingen die 0,26 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag bevatten. Er bleek meer dan 1 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag nodig te zijn om de xanthureenzuuruitscheiding te normaliseren. Voorts werden klinische deficiëntieverschijnselen gerapporteerd bij 2 zuigelingen die moedermelk kregen met een vitamine B<sub>6</sub> gehalte van 0,06-0,08 mg/l (35). Bij deze kinderen was eveneens 0,26 mg vitamine B<sub>6</sub> voldoende om convulsies te voorkomen en bleek 1 mg vitamine B<sub>6</sub> de xanthureenzuuruitscheiding te normaliseren. Bij "gezonde" zuigelingen die met flesvoeding, in een aantal gevallen aangevuld met vast voedsel, werden gevoed, bleek 0,3-0,4 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag voldoende om abnormale uitscheiding van xanthureenzuur na een tryptofaanbelasting te voorkomen.

Op grond van ervaringen met adequaat samengestelde volledige zuigelingenvoedingen wordt ervan uitgegaan dat 0,015 mg vitamine B<sub>6</sub>/g eiwit in de voeding in de behoefte voorziet van de zuigeling die niet met moedermelk wordt gevoed (36).

Het in voedingsmiddelentabellen vermelde gemiddelde vitamine B<sub>6</sub> gehalte van moedermelk varieert van 0,10-0,18 mg/l met een vitamine B<sub>6</sub> gehalte per g eiwit van 0,008-0,018 mg/g (37,38,39). Als wordt uitgegaan van een moedermelkconsumptie van ca. 800 ml per dag betekent dit dat zuigelingen van 0-½ jaar via moedermelk gemiddeld 0,08-0,14 mg vitamine B<sub>6</sub> per dag innemen.

## *vitamine B<sub>6</sub>*

Lewis en Nunn hebben de vitamine B<sub>6</sub> inneming en status bij 22 kinderen in de leeftijd van ca. 2½ tot ca. 8½ jaar bestudeerd (40). De gemiddelde vitamine B<sub>6</sub> inneming, die werd bepaald met behulp van een driedaagse opschrijfmethode, bedroeg 1,10 mg/dag. Dit kwam overeen met 0,02 mg/g eiwit per dag. Op basis van de uitscheiding van 4-pyridoxinezuur met de urine als criterium voor de vitamine B<sub>6</sub> status bleek bij drie kinderen met een vitamine B<sub>6</sub> inneming van respectievelijk 0,4, 0,5 en 0,85 mg/dag de vitamine B<sub>6</sub> voorziening laag of marginaal te zijn.

In een onderzoek bij 12 meisjes in de leeftijd van ca. 7½ tot ca. 9½ jaar werd waargenomen dat, op basis van de uitscheiding van vitamine B<sub>6</sub> en 4-pyridoxinezuur met de urine als criteria voor de vitamine B<sub>6</sub> status, bij het gebruik van voedingen die 22 en 40 g eiwit/dag bevatten, was 1,30 respectievelijk 1,73 mg vitamine B<sub>6</sub> per dag voldoende (41). In een ander onderzoek werd door jongens met een gemiddelde leeftijd van 8½ jaar gedurende 10 dagen een voeding met 29, 54 en 84 g eiwit/dag gebruikt (42). Via analyse werd vastgesteld dat deze voedingen respectievelijk 1,29, 1,11 en 1,17 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag bevatten. Op grond van de vitamine B<sub>6</sub> uitscheiding per g creatinine, de uitscheiding van 4-pyridoxinezuur en een tryptofaanbelastingstest concluderen de onderzoekers dat de vitamine B<sub>6</sub> voorziening via alle onderzochte voedingen voldoende was.

### **11.2.4. Zwangerschap en lactatie.**

#### *Zwangerschap.*

In talrijke onderzoeken zijn veranderingen in de biochemische parameters waargenomen bij grote groepen gezonde zwangere vrouwen die een verhoogde vitamine B<sub>6</sub> behoefte gedurende de zwangerschap suggereren (43,44,45,46,47,48). Aangehouden is dat deze biochemische veranderingen voor een belangrijk gedeelte kunnen worden voorkomen met behulp van een vitamine B<sub>6</sub> voorziening van 4-10 mg/dag (45,49). Op grond van deze bevinding wordt gesuggereerd dat de behoefte van zwangeren 4-10 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag zou bedragen (50). Het is echter de vraag of de normaalwaarden van de parameters voor de vitamine B<sub>6</sub> status van een niet-zwangere ook als zodanig voor zwangeren kunnen gelden. De veranderingen in deze parameters kunnen ook worden beschouwd als fysiologische aanpassingen aan de zwangerschap en niet als afwijkingen die door middel van opname van grote hoeveelheden vitamine B<sub>6</sub> genormaliseerd zouden moeten worden (51). Deze opvatting wordt ondersteund door het feit dat bij onderzoeken in de kliniek geen verschil in het verloop en het resultaat van de zwangerschap kon worden aangetoond tussen groepen vrouwen die wel of geen extra vitamine B<sub>6</sub> kregen toegediend (52).

In verschillende onderzoeken, waaronder een Nederlands onderzoek, is een positief verband waargenomen tussen de vitamine B<sub>6</sub> status van de moeder en het geboortegewicht dan wel de Apgarscore van de pasgeborene (47,48, 51). In het Nederlandse onderzoek verdween het positieve verband als het rookgedrag van de moeder bij de analyse werd betrokken (51).

#### *Lactatie.*

De concentratie van vitamine B<sub>6</sub> in moedermelk bedraagt 0,01-0,02 mg/l gedurende de eerste dagen van de lactatieperiode en neemt daarna geleidelijk toe tot 0,10-0,18 mg/l (36,37,39,53,54,55,56). Het vitamine B<sub>6</sub> gehalte van moedermelk wordt mede

bepaald door de hoeveelheid vitamine B<sub>6</sub> die door de vrouw wordt ingenomen (57). Bij vrouwen met een vitamine B<sub>6</sub> inneming van minder dan 2,5 mg/dag (gemiddeld 1,8 mg/dag) werd een vitamine B<sub>6</sub>/eiwitverhouding in moedermelk waargenomen van gemiddeld 0,013 mg/g. Bij een inneming van 2,5-5 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag (gemiddeld 2,9 mg/dag) steeg die verhouding tot gemiddeld 0,023 mg/g. Een aantal vrouwen uit deze groep gebruikte een vitamine B<sub>6</sub> supplement.

Aangenomen mag worden dat tijdens de lactatieperiode de vitamine B<sub>6</sub> behoefte is verhoogd met een hoeveelheid die tenminste gelijk is aan de uitscheiding van vitamine B<sub>6</sub> met de moedermelk vermeerderd met de hoeveelheid die nodig is in verband met de hogere eiwitbehoefte van de lacterende vrouw.

#### 11.2.5. Factoren in de voeding die de behoefte aan vitamine B<sub>6</sub> beïnvloeden.

Zoals al in §11.2.1. is aangegeven is de behoefte aan vitamine B<sub>6</sub> afhankelijk van de hoeveelheid eiwit in de voeding. In tabel 11.1 wordt een overzicht gegeven van de verhouding tussen de inneming van vitamine B<sub>6</sub> en eiwit bij een op grond van statusparameters als onvoldoende, voldoende of ruim voldoende gekwalificeerde voorziening met vitamine B<sub>6</sub>.

#### 11.2.6. Biologische beschikbaarheid.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de benutbaarheid van vitamine B<sub>6</sub> uit de voeding (2). De interpretatie van de onderzoekresultaten wordt bovendien bemoeilijkt door de onbetrouwbaarheid en de specificiteit van de methoden voor de bepaling van vitamine B<sub>6</sub> in voedingsmiddelen. Zo werd met de HPLC-methode in een aantal voedingsmiddelen gemiddeld een 25% hoger gehalte aan vitamine B<sub>6</sub> vastgesteld dan met de klassieke microbiologische methode (pers mededeling Schrijver J).

In vergelijking met de benutbaarheid van vitamine B<sub>6</sub> in zuivere vorm blijkt de benutbaarheid van vitamine B<sub>6</sub> uit de voeding, afhankelijk van het type voeding, te variëren van ca. 60-80%. Hierbij werd het pyridoxalfosfaatgehalte in het plasma als criterium genomen. Wordt de vitamine B<sub>6</sub> uitscheiding met de urine als criterium gebruikt dan blijkt de benutbaarheid van vitamine B<sub>6</sub> uit de voeding in vergelijking met die van vitamine B<sub>6</sub> in zuivere vorm te variëren van ca. 72-92% (58).

Vooraf in plantaardige producten kunnen glycosiden van vitamine B<sub>6</sub> voorkomen die door de mens waarschijnlijk niet kunnen worden benut. Als gevolg van het bereiden van voedingsmiddelen zou het gehalte van vitamine B<sub>6</sub> glycosiden worden verhoogd (pers mededeling Schrijver J).

#### 11.2.7. Andere factoren die de behoefte aan vitamine B<sub>6</sub> beïnvloeden.

##### *Hormonale anticonceptiva.*

Bij vrouwen die hormonale anticonceptiva met oestrogenen gebruiken, zijn veranderingen in het tryptofaanmetabolisme waargenomen die gecorrigeerd kunnen

## *vitamine B<sub>6</sub>*

worden door toediening van hoge doses vitamine B<sub>6</sub> (25,26,59, 60,61,62). Deze waarnemingen hebben tot de hypothese geleid dat door het gebruik van deze anticonceptiva een vitamine B<sub>6</sub> tekort zou worden geïnduceerd. De resultaten van onderzoeken waarbij gebruik gemaakt is van het PLP-gehalte van het plasma en/of de EGOT-activiteit als parameter voor de vitamine B<sub>6</sub> status laten echter tegenstrijdige resultaten zien (22,63,64, 65,66,67).

De vitamine B<sub>6</sub> behoefte van de meeste gebruiksters van hormonale anticonceptiva zou niet afwijken van die van niet-gebruiksters (26,63,67). Slechts een kleine groep vrouwen zou gevoelig zijn voor het ontstaan van een vitamine B<sub>6</sub> tekort (67). Deze gevoeligheid is echter onafhankelijk van het feit of zij hormonale anticonceptiva gebruikten. Gerapporteerd wordt dat op basis van biochemische criteria slechts 15-20% van de gebruiksters van hormonale anticonceptiva een vitamine B<sub>6</sub> tekort zou hebben (68). De afwijkingen in de tryptofaanstofwisseling, die zijn waargenomen bij vrouwen die anticonceptiva met oestrogenen gebruikten, zouden niet het gevolg zijn van een vitamine B<sub>6</sub> deficiëntie, maar zouden worden veroorzaakt door een directe remming van de tryptofaanstofwisseling door oestrogeenmetabolieten (69).

Voorts is de invloed van het gebruik van hormonale anticonceptiva voorafgaande aan de zwangerschap op de vitamine B<sub>6</sub> status gedurende de zwangerschap en de lactatieperiode onderzocht (48,70). Bij vrouwen die langer dan 30 maanden hormonale anticonceptiva hadden gebruikt, werd een lager vitamine B<sub>6</sub> gehalte in het bloed, de moedermelk en het navelstrengbloed waargenomen dan bij niet-gebruiksters en bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gedurende een kortere periode hadden gebruikt.

De commissie is van mening dat het op grond van deze gegevens niet mogelijk is de mogelijk extra behoefte aan vitamine B<sub>6</sub> tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva te kwantificeren.

### **11.2.8. Toxiciteit.**

Acute toxiciteit van pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine bij de mens is niet waargenomen. Voor de muis en de rat ligt de LD<sub>50</sub> tussen 2000-6000 mg/kg lichaamsgewicht.

Een orale toediening tot 200 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag voor therapeutische doeleinden (gedurende een periode van enkele maanden) veroorzaakt bij de mens op een enkele uitzondering na geen klinische bijverschijnselen (71). Wel is na een langdurige inneming van  $\geq 500$  mg vitamine B<sub>6</sub>/dag het optreden van neuropathie van de zintuigzenuwen in de extremiteiten gerapporteerd (72,73).

## **11.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

### **11.3.1. Minimumbehoefte.**

Het vaststellen van de minimum vitamine B<sub>6</sub> behoefte wordt bemoeilijkt door het feit dat de behoefte afhankelijk is van de hoeveelheid eiwit in de voeding.



Uit de in §11.2.2. vermelde onderzoekresultaten kan worden afgeleid dat de minimumbehoefte voor volwassenen 0,015 mg vitamine B<sub>6</sub>/g eiwit bedraagt (zie tabel 11.1). Uit deze resultaten blijkt verder dat de vitamine B<sub>6</sub> behoefte niet onbepaald daalt bij een afnemende eiwitconsumptie. De hoeveelheid vitamine B<sub>6</sub> die bij een afnemende eiwitconsumptie tenminste in de voeding aanwezig moet zijn bedraagt volgens de commissie voor mannen vanaf 22 jaar ca. 1 mg/dag. Voor vrouwen vanaf 22 jaar ligt deze hoeveelheid volgens de commissie waarschijnlijk op een hoger niveau dan voor mannen, namelijk op 1-1,5 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag.

Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om de minimumbehoefte voor zuigelingen, kinderen en adolescenten te kunnen vaststellen.

### 11.3.2. Adequaar niveau van inneming.

#### *Volwassenen.*

Er is geen informatie beschikbaar over de interindividuele variatie in de vitamine B<sub>6</sub> behoefte. Hierdoor is het niet mogelijk om uit de minimumbehoefte een adequaat niveau van inneming af te leiden. De commissie is echter van mening dat op basis van de onderzoekresultaten die zijn vermeld in §11.2.2. een vitamine B<sub>6</sub> inneming van 0,02 mg/g eiwit als voldoende kan worden aangemerkt (zie tabel 11.2).

Er zijn geen aanwijzingen dat een dergelijke inneming voor ouderen niet toereikend zou zijn. Het adequate niveau van inneming voor vitamine B<sub>6</sub> wordt daarom voor alle volwassenen op 0,02 mg/g eiwit gesteld.

#### *Zuigelingen.*

De informatie waarop het adequate niveau van inneming bij zuigelingen kan worden gebaseerd is beperkt. De commissie sluit zich aan bij buitenlandse aanbevelingen die op grond van ervaringen met volledige zuigelingenvoedingen ervan uitgaan, dat aan de behoefte van zuigelingen wordt voldaan als het vitamine B<sub>6</sub> gehalte van de voeding 0,015 mg/g eiwit bedraagt (74,75). Wanneer voor zuigelingen van 0-½ jaar wordt uitgegaan van het adequate niveau van inneming voor eiwit van 2,50 g/kg lichaamsgewicht/dag dan betekent dit een adequaat niveau van inneming van vitamine B<sub>6</sub> van ca. 0,25 mg/dag. Voor zuigelingen van ½-1 jaar met een adequaat niveau van inneming voor eiwit van 1,75 g/kg lichaamsgewicht/dag betekent dit eveneens een adequaat niveau van inneming van ca. 0,25 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag. Deze hoeveelheid komt overeen met de hoeveelheid vitamine B<sub>6</sub> die nodig was om convulsies bij zuigelingen te voorkomen (zie §11.2.3.).

De vitamine B<sub>6</sub> voorziening bij zuigelingen die uitsluitend met moedermelk worden gevoed, varieert van 0,08-0,14 mg/dag (zie §11.2.3.). Het door de commissie aangegeven adequate niveau van inneming voor zuigelingen zou dus niet of nauwelijks te realiseren zijn via het gebruik van moedermelk. Deze zuigelingen vertonen echter in het algemeen geen verschijnselen die op een vitamine B<sub>6</sub> tekort wijzen. Dit wordt wellicht veroorzaakt door een aangepaste stofwisseling bij de zuigeling en/of een betere biologische beschikbaarheid van vitamine B<sub>6</sub> in moedermelk. De commissie gaat er derhalve vanuit dat moedermelk in de behoefte aan vitamine B<sub>6</sub> van de zuigeling voorziet. Omdat het vitamine B<sub>6</sub> gehalte van moedermelk afhankelijk is van de vitamine

## vitamine B<sub>6</sub>

B<sub>6</sub> voorziening van de vrouw, is een adequate vitamine B<sub>6</sub> voorziening van de vrouw die haar kind borstvoeding geeft van groot belang.

### *Kinderen en adolescenten.*

Als wordt uitgegaan van de veronderstelling dat de vitamine B<sub>6</sub> behoefte/g eiwit bij kinderen en adolescenten niet afwijkt van die bij volwassenen wordt het adequate niveau van inneming voor vitamine B<sub>6</sub> voor deze leeftijdsgroep eveneens vastgesteld op 0,02 mg/g eiwit.

### *Zwangerschap en lactatie.*

Omdat de informatie over de vitamine B<sub>6</sub> behoefte gedurende de zwangerschap controversieel is, is het moeilijk een adequaat niveau van inneming aan te geven. Door een verhoogde eiwitbehoefte tijdens de zwangerschap en doordat de foetus vitamine B<sub>6</sub> nodig heeft, is het aannemelijk dat gedurende de zwangerschap de vitamine B<sub>6</sub> behoefte toeneemt. Als met deze aspecten rekening wordt gehouden zou een verhoging van het adequate niveau van inneming van vrouwen tijdens de zwangerschap met 0,5 mg vitamine B<sub>6</sub>/dag noodzakelijk zijn.

Tijdens de lactatieperiode wordt het eveneens wenselijk geacht het adequate niveau van inneming van de vrouw met 0,5 mg vitamine B<sub>6</sub> per dag te verhogen. Hierbij is rekening gehouden met de gemiddelde uitscheiding van ca. 0,1 mg vitamine B<sub>6</sub> per dag via de moedermelk. Voorts is hierbij betrokken de verhoogde vitamine B<sub>6</sub> behoefte door de verhoogde eiwitbehoefte tijdens de lactatieperiode.

Samenvattend kan worden gesteld dat voor alle leeftijdscategorieën ouder dan 1 jaar het adequate gebied van inneming 0,02 mg per g eiwit per dag bedraagt (zie tabel 11.2). Voor de leeftijdscategorie 0-1 jaar bedraagt het adequate gebied van inneming 0,015 mg per g eiwit per dag.

Tabel 11.2. Adequaat niveau van inneming voor vitamine B<sub>6</sub> per dag.

categorie/ leeftijd jr	mg/g eiwit
zuigelingen	
0-½	0,015 <sup>1)</sup>
½-1	0,015
jongens	
1-4	0,02
4-7	0,02
7-10	0,02
10-13	0,02
13-16	0,02
16-19	0,02
meisjes	
1-4	0,02
4-7	0,02
7-10	0,02
10-13	0,02
13-16	0,02
16-19	0,02
mannen	
19-22	0,02
22-50	0,02 <sup>2)</sup>
50-65	0,02 <sup>2)</sup>
>65	0,02 <sup>2)</sup>
vrouwen	
19-22	0,02
22-50	0,02 <sup>3)</sup>
50-65	0,02 <sup>3)</sup>
>65	0,02 <sup>3)</sup>
zwangeren	0,02
zogenden	0,02

1) Voor zuigelingen die niet worden gevoed met moedermelk.

2) Minimaal 1 mg per dag.

3) Minimaal 1-1,5 mg per dag.

## 11.4. LITERATUUR

1. Anoniem. Nomenclature policy. Generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. *J Nutr* 1987; 117: 7-14.
2. Gregory JF, Kirk JR. Vitamin B<sub>6</sub> in Foods: assessment of stability and bioavailability. In: Human Vitamin B<sub>6</sub> requirement. National Academy of Sciences, 1978; 72-7.
3. Roomans HHS, et al. Onderzoek naar het vitamine B-1 en vitamine B<sub>6</sub> gehalte in rund- en varkensvlees. Maastricht: Keuringsdienst van Waren, 1979.
4. Olsman WJ, et al. Macro- en micronutriënten in rauw en toebereid vlees. CIVO-rapporten T 81.148. Zeist: CIVO-Instituten TNO, 1981.
5. Olsman WJ, Van Leeuwen CM. Het verlies van B-vitamines bij vier wijzen van huishoudelijk toebereiden van vlees. CIVO-rapporten T 81.314. Zeist: CIVO-Instituten TNO, 1981.
6. Roomans HHS, et al. Verslag van het onderzoek naar de bepaling van vitamine B-1 en vitamine B<sub>6</sub> in aardappelen. Maastricht: Keuringsdienst van Waren, 1979.

7. Wozenski JR, et al. The metabolism of small doses of vitamin B<sub>6</sub> in man. *J Nutr* 1980; 110: 275-85.
8. Ink SL, Henderson LM. Vitamin B<sub>6</sub> metabolism. *Ann Rev Nutr* 1984; 4: 455-70.
9. Tryfiates GP. Vitamin B<sub>6</sub> metabolism and role in growth. Westport: Food and Nutrition Press, 1980.
10. Bauernfeind JC, Miller ON. Vitamin B<sub>6</sub>: Nutritional and pharmaceutical usage, stability, bioavailability, antagonists and safety. In: Human Vitamin B<sub>6</sub> requirement. National Academy of Sciences, 1978; 78-110.
11. Brin M. Vitamin B<sub>6</sub>: chemistry, absorption, metabolism, catabolism and toxicity. In: Human vitamin B<sub>6</sub> requirement. National Academy of Sciences, 1978; 1-20.
12. Marks J. A guide to the vitamins. England: Medical and Technical Publ, 1975.
13. Baker EM, et al. Vitamin B<sub>6</sub> requirements for adult men. *Am J Clin Nutr* 1964; 15: 59-66.
14. Canham JE, et al. Dietary protein - Its relation to vitamin B<sub>6</sub> requirements and function. *Ann NY Acad Sci* 1969; 166: 16-29.
15. Linkswiler HM. Vitamin B<sub>6</sub> requirements of Men. In: Human vitamin B<sub>6</sub> requirement. National Academy of Sciences, 1978; 279-90.
16. Miller LT, Linkswiler HM. Effect of protein intake on the development of abnormal tryptophan metabolism by men during vitamin B<sub>6</sub> depletion. *J Nutr* 1967; 93: 53-9.
17. Sauberlich HE, et al. Human Vitamin B<sub>6</sub> nutriture. *J Sci Ind Res* 1970; 29: 528-37.
18. Harding RS, et al. The effect of storage on the vitamin B<sub>6</sub> content of a packaged army ration, with a note on the human requirement for the vitamin. *J Nutr* 1959; 68: 323-31.
19. Yess N, et al. Vitamin B<sub>6</sub> depletion in man: Urinary excretion of tryptophan metabolites. *J Nutr* 1964; 84: 229-36.
20. Swan P, et al. Vitamin B<sub>6</sub> depletion in man: Urinary taurine and sulfate excretion and nitrogen balance. *J Nutr* 1964; 84: 220-8.
21. Park YK, Linkswiler HM. Effect of vitamin B<sub>6</sub> depletion in adult man on the excretion of cystathionine and other methionine metabolites. *J Nutr* 1970; 100: 110-6.
22. Brown RR, et al. Urinary 4-pyridoxic acid, plasma pyridoxal phosphate and erythrocyte aminotransferase levels in oral contraceptive users receiving controlled intakes of vitamin B<sub>6</sub>. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 10-9.
23. Shin HK, Linkswiler HM. Tryptophan and methionine metabolism of adult females as affected by vitamin B<sub>6</sub> deficiency. *J Nutr* 1974; 104: 1348-55.
24. Donald EA, et al. Vitamin B<sub>6</sub> requirement of young adult women. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 1028-41.
25. Leklem JE, et al. Metabolism of tryptophan and niacin in oral contraceptive users receiving controlled intakes of vitamin B<sub>6</sub>. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 146-56.
26. Leklem JE. Metabolism of methionine in oral contraceptive users and control women receiving controlled intakes of vitamin B<sub>6</sub>. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1122-8.
27. Chen LH, Fan Chiang WL. Biochemical evaluation of riboflavin and vitamin B<sub>6</sub> status of institutionalized and non-institutionalized elderly in Central Kentucky. *Int J Vit Nutr Res* 1981; 51: 232-8.
28. Schrijver J, et al. Biochemical evaluation of the vitamin and iron status of an apparently healthy dutch free-living elderly population. *Int J Vit Nutr Res* 1985; 55: 337-49.
29. Vir SC, Love AHG. Vitamin B<sub>6</sub> status of institutionalised and non-institutionalised aged. *Int J Vit Nutr Res* 1977; 47: 364-72.
30. Löwik MRH, et al. Onderzoek naar de voeding en voedingstoestand van ogenschijnlijk gezonde, zelfstandig wonende mensen van 65 tot 80 jaar. Deel 3. Voedingstoestand. CIVO-rapporten V 86.002. Zeist: CIVO-Instituten TNO, 1986.
31. Jacobs A, et al. Erythrocyte transaminase activity. Effect of age, sex and vitamin B<sub>6</sub> suppletion. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 502-7.
32. Brophy MH, Süteri PK. Pyridoxal phosphate and hypertensive disorders of pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 1976; 121: 1075-9.
33. Shane B, Contractor SF. Assessment of vitamin B<sub>6</sub> status. Studies on pregnant women and oral contraceptive users. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 739-47.
34. Snyderman SE, et al. Pyridoxine deficiency in the human infant. *Am J Clin Nutr* 1953; 1: 200-7.
35. Bessy OA. Intake of vitamin B<sub>6</sub> and infantile convulsions. A first approximation of requirements of pyridoxine in infants. *Pediatrics* 1957; 20: 33-44.
36. McCoy EE. Vitamin B<sub>6</sub> requirement of infants and children. In: Human vitamin B<sub>6</sub> requirement. National Academy of Sciences, 1978; 257-271.
37. Paul AA, Southgate DAT. McCance and Widdowson's. The Composition of Foods. Fourth Edition. London: HMSO, 1978.
38. Commissie Nederlandse Voedingmiddelen tabel. Nederlandse voedingsmiddelen tabel. 35e druk. 's-Gravenhage: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1987.
39. Ciba-Geigy. Wissenschaftliche Tabellen Geigy. Teilband Körperflüssigkeiten, Basel: Ciba-Geigy, 1977.
40. Lewis JS, Nunn KP. Vitamin B<sub>6</sub> intakes and 24-hr. 4-pyridoxic acid excretions of children. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 2023-7.
41. Ritchey SJ, Feeley RM. The excretion patterns of vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> in preadolescent girls. *J Nutr* 1966; 89: 411-3.
42. Ritchey SJ, et al. Vitamin B<sub>6</sub> requirements in the preadolescent and adolescent. In: Human vitamin B<sub>6</sub> requirement. National Academy of Sciences, 1978; 272-8.
43. Van den Berg H, et al. Evaluation of the vitamin status in pregnancy. *Int J Vit Nutr Res* 1978; 48: 12-20.

## *vitamine B<sub>6</sub>*

44. Brin M. Abnormal tryptophan metabolism in pregnancy and with the contraceptive pill. II. Relative levels of vitamin B<sub>6</sub> vitamers in cord and in mother's blood. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 704-8.
45. Cleary RE, et al. Maternal and fetal plasma levels of pyridoxal phosphate at term: adequacy of vitamin B<sub>6</sub> suppletion during pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 1975; 121: 25-8.
46. Heller S, et al. Vitamin B<sub>6</sub> status in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 1339-48.
47. Reinken L, Dapunt O. Vitamine B<sub>6</sub> nutriture during pregnancy. *Int J Vit Nutr Res* 1978; 48: 341-7.
48. Roepke JLB, Kirksey A. Vitamin B<sub>6</sub> nutriture during pregnancy and lactation. I. Vitamin B<sub>6</sub> intake, levels of the vitamin in biological fluids and condition of the infant at birth. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2249-56.
49. Lumeng L, et al. Adequacy of vitamin B<sub>6</sub> suppletion during pregnancy: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1376-83.
50. Dempsey WB. Vitamin B<sub>6</sub> and Pregnancy. In: *Human vitamin B<sub>6</sub> requirement*. National Academy of Sciences, 1978; 202-9.
51. Van den Berg H, Bruinse HW. *On the role of nutrition in normal human pregnancy*. Utrecht: Proefschrift, 1983.
52. Hillman RW, et al. Pyridoxine supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1963; 12: 427-30.
53. Kirksey A, West KD. Relation between vitamin B<sub>6</sub> intake and the content of the vitamin in human milk. In: *Human Vitamin B<sub>6</sub> requirement*. National Academy of Sciences, 1978; 238-51.
54. Thomas MR, et al. The effect of vitamin C, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub> supplementation on the breast milk and maternal status of well-nourished women. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1679-85.
55. Thomas MR, et al. The effects of vitamin C, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, riboflavin and thiamin on the breast milk and maternal status of well-nourished women at 6 months postpartum. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2151-6.
56. Ford JE, et al. Comparison of the B vitamin composition of milk from mothers of preterm and term babies. *Arch Dis Child* 1983; 58: 367-72.
57. West KD, Kirksey A. Influence of vitamin B<sub>6</sub> intake on the content of the vitamin in human milk. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 961-9.
58. Tarr JB, et al. Availability of vitamin B<sub>6</sub> and pantothenate in an average American diet in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1328-37.
59. Aly HE, et al. Oral contraceptives and vitamin B<sub>6</sub> metabolism. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 297-303.
60. Horwitt MK, et al. Relationship between levels of blood lipids, vitamin C, A and E, serum copper compounds and urinary excretion of tryptophan metabolites in women taking oral contraceptive therapy. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 403-12.
61. Luhby AL, et al. Vitamin B<sub>6</sub> metabolism in users of oral contraceptive agents. I. Abnormal urinary xanthurenic acid excretion and its correction by pyridoxine. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 684-93.
62. Rose DP, et al. Erythrocyte aminotransferase activities in women using oral contraceptives and the effect of vitamin B<sub>6</sub> supplementation. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 48-52.
63. Bossé TR, Donald EA. The vitamin B<sub>6</sub> requirement in oral contraceptive users. I. Assessment by pyridoxal level and transferase activity in erythrocytes. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1015-23.
64. Donald EA, Bossé TR. The vitamin B<sub>6</sub> requirement in oral contraceptive users. II. Assessment by tryptophan metabolites, vitamin B<sub>6</sub> and pyridoxic acid levels in urine. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1024-32.
65. Leklem JE, et al. Vitamin B<sub>6</sub> requirement of women using oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 535-41.
66. Lumeng L, et al. Effect of oral contraceptives on the plasma concentration of pyridoxal phosphate. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 326-33.
67. Vir SC, Love AHG. Effect of oral contraceptives on vitamin B<sub>6</sub> nutriture of young women. *Int J Vit Nutr Res* 1979; 50: 29-34.
68. Rose DP. Oral contraceptives and vitamin B<sub>6</sub>. In: *Human Vitamin B<sub>6</sub> requirement*. National Academy of Sciences, 1978; 193-201.
69. Bender DA. The tryptophan load test for vitamin B<sub>6</sub> status is inappropriate for women receiving oestrogens. *Proc Nutr Soc* 1982; 41,3: 120A.
70. Roepke JLB, Kirksey A. Vitamin B<sub>6</sub> nutriture during pregnancy and lactation. II. The effect of long-term use of oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2257-64.
71. Bässler KH. Megavitamin therapy with pyridoxine. *Int J Vit Nutr Res* 1988; 58: 105-18.
72. Schaumburg H, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 1983; 309: 445-8.
73. Berger A, Schaumburg HH. More on neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 1984; 311: 986-7.
74. National Research Council. *Recommended dietary allowances*. Washington DC: National Academy of Sciences, 1980.
75. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. *Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr*. Frankfurt am Main: Umschau Verlag, 1985.

# 12. Foliumzuur

<b>12.1. INLEIDING</b>	<b>139</b>
12.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	139
12.1.2. Fysiologische betekenis	140
12.1.3. Deficiëntieverschijnselen	140
12.1.4. Bepaling van de foliumzuurstatus	141
<b>12.2 FOLIUMZUURBEHOEFTE</b>	<b>142</b>
12.2.1. Inleiding	142
12.2.2. Volwassenen	142
12.2.3. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	143
12.2.4. Zwangerschap en lactatie	143
12.2.5. Biologische beschikbaarheid	144
12.2.6. Factoren in de voeding die de behoefte aan foliumzuur beïnvloeden	145
12.2.7. Andere factoren die de behoefte aan foliumzuur beïnvloeden	145
12.2.8. Toxiciteit	146
<b>12.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	<b>146</b>
12.3.1. Inleiding	146
12.3.2. Minimumbehoefte	146
12.3.3. Adequaat niveau van inneming	147
<b>12.4. LITERATUUR</b>	<b>147</b>

*foliumzuur*

## 12.1. INLEIDING

### 12.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

De term foliumzuur wordt gebruikt om de groep verbindingen aan te duiden met een biologische activiteit die kwalitatief overeenkomt met die van pteroylmonoglutaminezuur (PMG). Dit is afwijking van de Engelstalige literatuur, waarin de term *folate* wordt gebruikt om deze groep verbindingen aan te duiden (1). PMG wordt dan *folic acid* (foliumzuur) genoemd.

De biologisch actieve vormen zijn alle afgeleid van de gereduceerde vorm van PMG, het tetrahydrofoliumzuur (THF). Behalve THF zelf zijn dit onder meer het N<sup>5</sup>-formyl-THF (leucovorine, citrovorumfactor, folinic acid), het N<sup>10</sup>-formyl-THF (*hitte-labiele* citrovorumfactor), N<sup>5</sup>-methyl-THF, het N<sup>5,10</sup>-methinyl en N<sup>5,10</sup>-methyleen-THF en het N<sup>5</sup>-formimino-THF. Behalve als monoglutamaat kunnen al deze verbindingen, zowel in geoxydeerde als in gereduceerde vorm, ook als polyglutamaat voorkomen, waarbij aan de p-aminobenzoëzuurgroep één of meer moleculen glutaminezuur (n=1-11), via een peptidebinding aan de gammacarboxylgroep, zijn gekoppeld.

Theoretisch zijn ca. 150 verschillende foliumzuurverbindingen mogelijk. Foliumzuurverbindingen zijn in het algemeen slecht oplosbaar in water en het meest stabiel in neutraal en alkalisch milieu. Met name de gereduceerde verbindingen zijn erg gevoelig voor licht, zuurstof en verhitten, tenzij anti-oxydantia (bijvoorbeeld vitamine C) aanwezig zijn. Tussen de verschillende verbindingen bestaan overigens aanzienlijke verschillen in stabiliteit: THF is extreem labiel, N<sup>5</sup>-formyl-THF en PMG relatief stabiel, de overige verbindingen vallen hier tussen in (2,3).

Tijdens de bereiding van voedsel kunnen aanzienlijke verliezen optreden, vooral als gevolg van oxydatieve processen. Deze verliezen zijn onder meer afhankelijk van temperatuur, tijdsduur van verhitten, licht, zuurgraad, hoeveelheid kookwater en aanwezigheid van andere componenten (4,5). De verliezen kunnen oplopen tot ca. 95% (6). Afhankelijk van de bereidingswijze kunnen ook veranderingen optreden in de verhouding monoglutamaat/polyglutamaat in het voedingsmiddel.

Foliumzuur komt voor in de meeste voedingsmiddelen. Betrouwbare gegevens over het gehalte aan foliumzuur zijn echter schaars. Ten aanzien van het voorkomen van foliumzuur in voedingsmiddelen wordt meestal een onderscheid gemaakt in het gehalte aan *vrij* en *totaal* foliumzuur. Met het *vrije* foliumzuur wordt de fractie aangeduid die kan worden vastgesteld met de microbiologische bepaling met *Lactobacillus casei*, zonder behandeling vooraf met een deconjugasepreparaat. Het betreft dan de foliumzuurverbindingen met een korte glutamaatketen (n<3). Het *totaal* gehalte aan foliumzuur kan worden bepaald na hydrolyse van de polyglutamaatvormen met behulp van een deconjugasepreparaat. Door de Expert Group van de FAO/WHO werd voor het percentage *vrij* foliumzuur in de voeding een gemiddelde waarde van 25% van het totaal aanwezige foliumzuur aangehouden (7). Andere onderzoekers nemen aan dat dit percentage tenminste 50% is (8). Bewaren en bewerken van voedingsmiddelen, maar ook teeltcondities, kunnen een aanzienlijke invloed hebben op de verhouding waarin vrij en totaal foliumzuur in voedingsmiddelen voorkomen (9,10).

## *foliumzuur*

Tot op dit moment vond de bepaling van het foliumzuurgehalte van voedingsmiddelen meestal plaats met de L. caseï-methode (11). Uit resultaten van recente onderzoeken, waarin bij de foliumzuuranalyse gebruik is gemaakt van hogedruk-vloeistofchromatografie (HPLC), blijkt dat het foliumzuurgehalte van voedingsmiddelen in het verleden vaak aanzienlijk is onderschat (3,12).

### **12.1.2. Fysiologische betekenis.**

Foliumzuur wordt voornamelijk in het proximale deel van de dunne darm geabsorbeerd. Er zijn sterke aanwijzingen dat het transport via een actief proces verloopt en dat hydrolyse van de polyglutamaatverbindingen hoofdzakelijk plaats vindt in het celmembraan van de darmepitheelcellen. Daarnaast bezit zowel maag- als pancreassap (de)conjugase activiteit (13).

De foliumzuurexcretie met de urine blijkt nauwelijks gerelateerd te zijn aan het foliumzuurgehalte van de voeding. De excretie met de feces is hoog als gevolg van de synthese van foliumzuur door de darmflora, dat echter niet biologisch beschikbaar is. Het foliumzuurgehalte in de gal is aanzienlijk hoger dan bijvoorbeeld in serum, hetgeen wijst op een sterke enterohepatische circulatie.

De biologisch actieve THF-verbindingen zijn als coënzym betrokken bij de overdracht van C1-fragmenten, bijvoorbeeld bij reacties waarin een methyl-, formyl- of hydroxymethyl (C1)-groep wordt overgedragen. Hierbij treedt het THF op als C1-acceptor, de gesubstitueerde THF-verbindingen als C1-donor. Op deze wijze speelt foliumzuur een belangrijke rol in de eiwitstofwisseling en bij de DNA- en RNA-synthese. Hierdoor is met name in situaties waarbij een snelle celdeling optreedt, zoals tijdens de ontwikkeling van de foetus en gedurende de groei, maar ook in weefsels met een snelle celdeling zoals in de bloedvormende organen en epitheelweefsel, relatief veel foliumzuur nodig.

In het serum komen foliumzuurverbindingen uitsluitend voor in de monoglutamaatvorm, voornamelijk het 5-methyl-THF, gebonden aan specifieke foliumzuurbindende eiwitten. In de weefsels en in de erythrocyten komen hoofdzakelijk de polyglutamaatvormen voor. De polyglutamaten zijn zeer waarschijnlijk ook actief als coënzym (14,15).

### **12.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

Door de essentiële rol van foliumzuur bij de DNA-synthese zijn deficiëntieverschijnselen het eerst zichtbaar in weefsels met een snelle celdeling.

#### *Bij dieren.*

Uit dierexperimenteel onderzoek zijn een groot aantal deficiëntieverschijnselen naar voren gekomen, zoals groeistoornissen en een afwijkende pigmentatie bij pluimvee, teratogene effecten, gestoord immuunsysteem bij onder andere ratten en kalkoenen, haaruitval bij varkens (16).



In onderzoek bij ratten zijn neurologische effecten waargenomen, onder andere polyneuropatie en hypotonie (17,18). Tevens is gebleken dat foliumzuurdeficiëntie een negatieve invloed heeft op het leervermogen van de rat (19).

*Bij de mens.*

Als gevolg van een niet-adequate foliumzuurvoorziening treden macrocytaire veranderingen op in het perifere bloedbeeld en beenmerg, maar ook in de epitheelcellen van de cervix en in de darmmucosacellen. In zijn inmiddels klassieke depletie-onderzoek, dat hij bij zichzelf uitvoerde door gedurende een periode van 4½ maand een foliumzuurarme voeding te gebruiken, registreerde Herbert achtereenvolgens de volgende verschijnselen: na ca. 3 weken daalde het foliumzuurgehalte van het serum tot onder de 3ng/ml (ondergrens van het referentiegebied), megaloblastaire veranderingen waren na ca. 5 weken zichtbaar in het beenmerg en na ca. 7 weken in het perifere bloedbeeld, na ca. 17 weken was het foliumzuurgehalte van de erythrocyten gedaald tot 20ng/ml en na 20 weken was er sprake van een duidelijke megaloblastaire anemie (20).

Naast een gestoorde erytropoëse treden ook storingen op in de darmfunctie (vlokatrofie) met onder andere als gevolg een minder efficiënte absorptie van voedingsstoffen. Voorts zijn bij (een hoog) gebruik van bepaalde geneesmiddelen (foliumzuurantagonisten) neurologische effecten beschreven als gevolg van foliumzuurdeficiëntie (17,18).

Minder specifieke verschijnselen die bij de mens zijn waargenomen zijn onder meer glossitis, anorexie, gewichtsverlies en vermoeidheid (21).

#### **12.1.4. Bepaling van de foliumzuurstatus.**

De meest toegepaste biochemische parameter voor de evaluatie van de foliumzuurstatus is bepaling van het foliumzuurgehalte in het serum en de erythrocyten (22). Het gehalte in erythrocyten of bloed wordt geacht de lichaamsvoorraad te reflecteren, behalve wanneer er sprake is van vitamine B-12 deficiëntie.

Bepaling van de formiminoglutaminezuur (FIGLU) en/of amino-imidazolcarboxamide (AIC) excretie met de urine na histidinebelasting werd in het verleden nogal eens toegepast. Deze parameter blijkt echter, met name bij zwangeren, minder specifiek te zijn (23).

Een specifieke en functionele parameter, waarmee tevens een onderscheid kan worden gemaakt tussen een vitamine B-12 deficiëntie en een foliumzuurtekort, is de deoxyuridinesuppressietest. Deze test is echter niet geschikt voor routinematige toepassing. Hematologische bepalingen (MCV, MCHC, morfologische veranderingen in het perifere bloedbeeld, enz.) zijn voor het vaststellen van een foliumzuurdeficiëntie onvoldoende specifiek.

## **12.2. FOLIUMZUURBEHOEFTE**

### **12.2.1. Inleiding.**

Er zijn weinig gegevens beschikbaar op grond waarvan de foliumzuurbehoefte kan worden afgeleid. Schattingen van de minimumbehoefte met behulp van de *factoriële* methode hebben geen bevredigende resultaten opgeleverd. De resultaten van een aantal experimenten en een aantal balansproeven zijn in een overzichtsartikel samengevat door Rodriguez (24).

### **12.2.2. Volwassenen.**

De lichaamsvoorraad foliumzuur wordt voor een gezonde goed gevoede volwassene geschat op 5-12 mg (7). Op basis van zijn klassieke depletie-onderzoek berekende Herbert (zie §12.1.3.) de minimumbehoefte op ca. 50 mcg foliumzuur/dag (20).

De minimum hoeveelheid foliumzuur die nodig is om de hematologische afwijkingen als gevolg van een foliumzuurdeficiëntie te corrigeren, bedraagt eveneens ca. 50 mcg/dag (24). Een lagere dosering van bijvoorbeeld 25 mcg wordt in de literatuur ook wel genoemd, maar in het betreffende onderzoek was geen rekening gehouden met een onbekende bijdrage via de geconsumeerde voeding (25). Voor een correctie van biochemische parameters van de foliumzuurstatus, zoals het foliumzuurgehalte in bloed, tot op het niveau van de referentiewaarden, zijn dagelijkse doses van 100-200 mcg foliumzuur noodzakelijk (6,26). Aangezien bij dergelijke onderzoeken een deel van de dosis dient om de gedepleerde voorraden aan te vullen, is de werkelijke minimumbehoefte per dag waarschijnlijk lager dan de gebruikte suppletiedosis.

Op basis van de gegevens van onder andere de groep van Hurdle concludeerde de Expert Group van de FAO/WHO, dat een voeding met een *vrij*foliumzuurgehalte van 80-100 mcg voldoende is om bij tenminste 80% van de bevolking het foliumgehalte van het serum te handhaven (7,27).

Herbert gaf aan drie vrouwelijke proefpersonen resp. 25, 50 en 100 mcg PMG/dag. De geconsumeerde voeding bevatte minder dan 5 mcg foliumzuur. Hoewel bij alle vrouwen een daling van het foliumzuurgehalte in het serum werd vastgesteld, was het foliumzuurgehalte van de erythrocyten bij de vrouwen die respectievelijk 50 en 100 mcg PMG/dag kregen toegediend aan het einde van het 6 weken durende onderzoek gelijk of hoger dan de beginwaarde. Bij de vrouw die slechts 25 mcg PMG/dag kreeg, was het foliumzuurgehalte van de erythrocyten gedaald van 135 naar 110 ng/ml. Uit de resultaten van dit onderzoek zou kunnen worden geconcludeerd dat tenminste 50-100 mcg PMG/dag nodig is om de bloedspiegels op peil te houden (28).

Meer recent werd een balansonderzoek uitgevoerd bij 40 mannen die een voeding gebruikten die per dag gemiddeld  $200 \pm 68$  mcg *totaal*foliumzuur bevatte (29). Tijdens de proefperiode van 6-8 maanden werd bij vrijwel alle proefpersonen een daling van zowel het foliumzuurgehalte van het serum als van de erythrocyten geconstateerd,

waarbij de sterkste dalingen werden vastgesteld bij diegenen die aan het begin van het onderzoek de hoogste waarden hadden. Aangezien bij elke proefpersoon de waarden in het normale gebied bleven, concludeerden de onderzoekers dat ca. 200 mcg *totaal* foliumzuur per dag voldoende is om een adequate foliumzuurstatus te handhaven.

Op grond van de resultaten van een kortdurend depletie/repletieonderzoek bij 10 vrouwen werd door de onderzoekers geconcludeerd dat 200-250 mcg *totaal* foliumzuur per dag in de voeding waarschijnlijk voldoende is voor het handhaven van een adequate foliumzuurstatus (30).

Uit gegevens over de excretie van p-aminobenzoylglutamaat, het kwantitatief belangrijkste afbraakprodukt van foliumzuur, blijkt dat onder normale omstandigheden gemiddeld 100 mcg foliumzuur per dag wordt gekataboliseerd (31).

### **12.2.3. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.**

Aangenomen mag worden dat de hoeveelheid foliumzuur in moedermelk in de foliumzuurbehoefte van de zuigeling voorziet. In het algemeen wordt er bij het opstellen van aanbevelingen voor de zuigeling van uitgegaan dat het foliumzuurgehalte van moedermelk ca. 50 mcg/l bedraagt (7,32). In moedermelk is het foliumzuur hoofdzakelijk aanwezig als N<sup>5</sup>-methyl-THF gebonden aan een specifiek bindingseiwit. De beschikbaarheid van foliumzuur uit moedermelk is hierdoor waarschijnlijk groter dan die uit koemelk (33). Overigens zijn in meer recente onderzoeken ook wel hogere gehalten in moedermelk vastgesteld en wel tot 280 mcg/l (34).

Resultaten van onderzoeken die in de zestiger jaren zijn uitgevoerd bij sterk ondervoede kinderen (<2 jaar), wijzen op een positieve hematologische respons na toediening van orale doses tussen de 20-50 mcg PMG/dag (35,36). De waarde van deze onderzoeken is echter beperkt gezien de problemen die zijn verbonden aan de bepaling van foliumzuur. Onderzoeken bij Egyptische kinderen (<2 jaar) met een eiwit- en energie-ondervoeding wijzen erop dat zelfs bij deze kinderen een dagelijkse foliumzuuropneming van 3,5-5,0 mcg PMG/kg lichaamsgewicht voldoende is voor een optimale groei en bloedcelvorming (37).

### **12.2.4. Zwangerschap en lactatie.**

De hoeveelheid foliumzuur die nodig is voor de normalisatie van het morfologisch bloedbeeld als gevolg van een foliumzuurtekort is bij zwangeren hoger dan bij niet-zwangeren. In de literatuur worden therapeutische doses van 50-400 mcg PMG/dag vermeld (7,24,38).

Om de daling van het foliumzuurgehalte in het serum en het bloed die optreedt gedurende de zwangerschap te voorkomen, zou suppletie met 100-300 mcg PMG/dag noodzakelijk zijn (24,39). Verschillen in (gerapporteerde) effectieve dosis worden veroorzaakt door verschillen in de foliumzuurinneming met de voeding en preconceptionele foliumzuursuppletie. In populaties met een hoge prevalentie van

## *foliumzuur*

foliumzuurtekort blijkt foliumzuursuppletie soms een positief effect te hebben op het geboortegewicht. Een dergelijk positief effect werd ook vastgesteld in Denemarken, nadat zwangere vrouwen werden gesuppleerd met 5 mg PMG/dag (40). Foliumzuurprofylaxe ter grootte van 4 mg PMG/dag reduceert bij vrouwen met een verhoogd risico voor het krijgen van een kind met een defect aan de neurale buis, de kans op herhaling aanzienlijk (41).

In de lactatieperiode zou bij een marginale foliumzuurvoorziening met de voeding suppletie met 100-300 mcg PMG/dag noodzakelijk zijn om het foliumzuurgehalte in de moedermelk en de foliumzuurstatus van de vrouw op peil te houden (42). In de lactatieperiode is er sprake van een preferentiële accumulatie van foliumzuur in de moedermelk. Bij twee lacterende vrouwen met een megaloblastaire anemie was een suppletie van 100 mcg PMG/dag voldoende om het foliumzuurgehalte in de melk te doen stijgen van 5 naar 60 mcg PMG/l. Suppletie met 200 mcg PMG/dag was noodzakelijk voor een normalisatie van de hematologische afwijkingen bij deze vrouwen (42).

### **12.2.5. Biologische beschikbaarheid.**

Ten opzichte van de kristallijne vorm blijkt de beschikbaarheid van foliumzuurverbindingen uit de voeding soms aanzienlijk lager. Enerzijds is dit een gevolg van het feit dat het foliumzuur meestal (eiwit)gebonden voorkomt en voldoende proteolytische activiteit aanwezig moet zijn om foliumzuur af te splitsen, anderzijds blijkt de deconjugeringsstap van de polyglutamaatvormen in sommige omstandigheden de beperkende factor voor de absorptiesnelheid te zijn (43). Tussen de verschillende monoglutamaatvormen is geen verschil in absorptie aantoonbaar, noch naar oxydatiegraad noch naar aard van de substitutie van de pteridinering. Chemisch gesynthetiseerde polyglutamaten worden vrijwel in dezelfde mate geabsorbeerd als PMG (44).

De beschikbaarheid van foliumzuur uit de diverse voedingsmiddelen kan aanzienlijk variëren. Een lage beschikbaarheid wordt gerapporteerd voor bijvoorbeeld sinaasappelsap, gist en sla (25-35%); hogere waarden (80-100%) zijn gevonden voor bananen, limabonen, andijvie en spruitjes. Dergelijke verschillen zijn waarschijnlijk een gevolg van de aanwezigheid van conjugaseremmers (bijvoorbeeld nucleinezuren in gist) of van een pH-effect (bijvoorbeeld sinaasappelsap) (13,43). Aangenomen wordt dat *vrij* foliumzuur in het maagdarmkanaal goed wordt geabsorbeerd. In de meeste voedingsmiddelen blijkt foliumzuur voornamelijk als polyglutamaat aanwezig te zijn tot 80-90% van het totale gehalte (13,45). Deze gegevens wijzen op een beschikbaarheid van foliumzuur uit de gemiddelde voeding van ca. 50%. Een biologische beschikbaarheid van 25% die in de literatuur wel wordt vermeld moet als een onderschatting worden beschouwd (46).

### 12.2.6. Factoren in de voeding die de behoefte aan foliumzuur beïnvloeden.

Alcoholisme en tekorten aan bepaalde voedingsstoffen in de voeding hebben een negatieve invloed op de foliumzuurstatus (47). Een aantal van deze factoren wordt hier kort nader toegelicht:

- \* *Alcoholgebruik:* Alcoholisme gaat over het algemeen gepaard met een foliumzuurdeficiëntie. Hoewel dit mede een gevolg kan zijn van een inadequate voeding, zijn er ook aanwijzingen dat ethanol interfereert met zowel de absorptie van foliumzuur als met de intracellulaire foliumzuurstofwisseling (48,49).
- \* *Vitamine B-12:* Bij een vitamine B-12 tekort treden vrijwel dezelfde hematologische verschijnselen op als bij een foliumzuurtekort. Tevens is bij een tekort aan vitamine B-12 het foliumzuurgehalte in de erythrocyten verlaagd, en dat in het serum verhoogd. De relatie tussen beide vitamines wordt wel verklaard vanuit het feit dat in geval van een vitamine B-12 tekort het beschikbare foliumzuur niet verder kan worden omgezet dan tot N<sup>5</sup>-methyl-THF (50). Daarnaast speelt vitamine B-12 waarschijnlijk een rol bij de polyglutamaatsynthese.
- \* *IJzer:* De foliumzuurbehoefte wordt beïnvloed door de snelheid van de afbraak en nieuwvorming van erythrocyten. In enkele onderzoeken zijn lage foliumzuurgehalten in het serum vastgesteld bij personen met een ijzertekort en is een positief effect aangetoond van ijzertherapie op de foliumzuurstatus. De resultaten van deze onderzoeken zijn echter niet éénduidig (51,52).
- \* *Vitamine C:* Bij personen met scheurbuik treedt als gevolg van een inadequate vitamine C en foliumzuurinneming met de voeding megaloblastaire anemie op. Deze anemie zou echter tevens een gevolg zijn van een gestoorde foliumzuurstofwisseling (53).
- \* *Methionine:* Evenals bij een vitamine B-12 deficiëntie wordt foliumzuur bij een methioninetekort niet verder gemetaboliseerd dan tot N<sup>5</sup>-methyl-THF (54).
- \* *Zink:* Bij zinkdepletie blijkt de absorptie van polyglutamaten te zijn verlaagd (55).

### 12.2.7. Andere factoren die de behoefte aan foliumzuur beïnvloeden.

De behoefte aan foliumzuur kan ook door enkele factoren buiten de voeding zijn verhoogd en wel door de volgende:

- \* *Geneesmiddelengebruik:* Van een groot aantal geneesmiddelen is inmiddels aangetoond dat zij de behoefte aan foliumzuur verhogen. Het betreft dihydrofolatereductase remmers (methotrexate, aminopterie), anticonvulsiva (hydantoinen, barbituraten) en antimalaria middelen zoals pyrimethamine.
- \* *Hormonale anticonceptiva:* Bij vrouwen die langdurig hormonale anticonceptiva gebruiken, worden soms lage foliumzuurgehalten in serum en bloed vastgesteld. Dit zou echter het gevolg zijn van een verschuiving in de intracellulaire foliumzuurvoorraad en niet wijzen op een toegenomen behoefte (56). De laagste foliumzuurgehalten in serum en bloed worden bij zwangeren gevonden, die voor de conceptie langdurig hormonale anticonceptiva hebben gebruikt (57). Ook worden bij vrouwen die hormonale anticonceptie toepassen macrocytaire veranderingen vastgesteld in cervixweefsel, die verdwijnen na een foliumzuurtherapie (47).

### **12.2.8. Toxiciteit.**

Aangenomen wordt dat foliumzuur weinig toxisch is. Therapeutische doses die in de praktijk worden gehanteerd variëren tussen 1 en 15 mg/dag. Uit resultaten van dierexperimenteel onderzoek blijkt echter dat bij extreem hoge doseringen (25 mg/kg lichaamsgewicht) nefrotoxische en neurotoxische effecten kunnen optreden (58). Neurotoxische effecten zijn incidenteel ook gerapporteerd bij foliumzuursuppletie van epileptische patiënten die behandeld worden met difenylhydantoïne (59).

Behandeling met therapeutische doses foliumzuur is contrageïndiceerd bij personen met pernicieuze anemie. Foliumzuurtherapie kan de hematologische afwijkingen als gevolg van het vitamine B-12 tekort corrigeren, maar niet de neurologische verschijnselen. Bij foliumzuurtherapie dient eerst een vitamine B-12 deficiëntie te worden uitgesloten dan wel tevens vitamine B-12 worden toegediend, omdat niet vaststaat of de betreffende anemie uitsluitend door een foliumzuurtekort wordt veroorzaakt. Het omgekeerde is eveneens het geval.

## **12.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

### **12.3.1. Inleiding.**

Door de onzekerheden die er bestaan ten aanzien van de bepaling van foliumzuur in voedingsmiddelen en biologisch materiaal en de onduidelijkheden over de beschikbaarheid uit de voeding, is een betrouwbare schatting van de foliumzuurbehoefte eigenlijk niet mogelijk. De commissie heeft het geven van een zo betrouwbaar mogelijk geschat adequaat gebied van inneming voor foliumzuur echter toch van belang geacht.

### **12.3.2. Minimumbehoefte.**

Er is geen aanleiding om bij de schatting van de minimumbehoefte af te wijken van de conclusies van onder andere de Amerikaanse National Research Council en de FAO/WHO. Deze stelden de minimumbehoefte voor volwassenen, op basis van resultaten van zowel therapeutische als depletie/repletie-onderzoeken op 50 mcg *vrij* foliumzuur/dag (20,28). Uitgaande van een biologische beschikbaarheid van foliumzuur uit de gemiddelde voeding van 50% (zie §12.2.5.) kan de minimumbehoefte aan foliumzuur van volwassenen op 100 mcg/dag worden geschat.

Voor zwangeren en lacterenden lijkt het op basis van de beschikbare informatie redelijk de minimumbehoefte aan foliumzuur te stellen op 200 mcg/dag. Er wordt niet naar gestreefd met deze hoeveelheid de waarden van de biochemische parameters van de foliumzuurstatus tijdens zwangerschap of lactatie op het niveau van de niet-zwangere respectievelijk niet-lacterende vrouw te brengen. Voor kinderen is het door het ontbreken van voldoende informatie niet mogelijk een minimumbehoefte aan te geven.

### 12.3.3. Adequaat gebied van inneming.

De onzekerheid over met name de beschikbaarheid van foliumzuur uit de voeding heeft ertoe geleid dat een aanzienlijke veiligheidsmarge moet worden aangehouden.

#### *Volwassenen.*

Wanneer wordt uitgegaan van de minimumbehoefte en een veiligheidsfactor van 2-3 om te corrigeren voor de interindividuele spreiding in de foliumzuurbehoefte en de onzekerheid ten aanzien van de beschikbaarheid uit de voeding, kan het adequate gebied van inneming voor volwassenen op 200-300 mcg/dag worden gesteld. Deze hoeveelheid is in overeenstemming met de hoeveelheid foliumzuur die in onderzoek nodig was om een adequate foliumzuurstatus te handhaven (29,30).

#### *Zwangeren en lacterenden.*

Voor zwangeren en lacterenden kan op overeenkomstige wijze het adequate gebied van inneming op 400-600 mcg/dag worden afgeleid.

#### *Zuigelingen.*

Op basis van de hoeveelheid foliumzuur die zuigelingen met 800 ml moedermelk innemen, wordt aangenomen dat de foliumzuurbehoefte van de met moedermelk gevoede zuigeling 40 mcg/dag bedraagt. Voor de zuigeling die niet met moedermelk wordt gevoed, maar bijvoorbeeld met volledige zuigelingenvoeding, wordt het adequate gebied van inneming op 40-60 mcg/dag gesteld. Hierbij is rekening gehouden met de relatief lage beschikbaarheid van foliumzuur in deze voeding in vergelijking met moedermelk.

#### *Kinderen en adolescenten.*

Het adequate gebied van inneming voor deze leeftijdscategorie kan alleen worden geschat met behulp van de interpolatie van de gegevens voor zuigelingen en volwassenen. Afhankelijk van leeftijd, groei en lichaamsgewicht neemt het adequate gebied van inneming toe van 40-60 mcg/dag tot 200-300 mcg/dag.

In tabel 12.1 is een overzicht gegeven van het adequate gebied van inneming voor de verschillende leeftijdscategorieën.

Tabel 12.1. Adequaat gebied van inneming voor foliumzuur per dag.

categorie/ leeftijd jr	mcg
zuigelingen	
0-½	40-60 <sup>1)</sup>
½-1	45-65
jongens	
1-4	60-90
4-7	75-100
7-10	100-150
10-13	150-200
13-16	175-250
16-19	200-275
meisjes	
1-4	60-90
4-7	75-100
7-10	100-150
10-13	150-200
13-16	175-250
16-19	200-275
mannen	
19-22	200-300
22-50	200-300
50-65	200-300
>65	200-300
vrouwen	
19-22	200-300
22-50	200-300
50-65	200-300
>65	200-300
zwangeren	400-600
zogenden	400-600

1) Dit komt overeen met 8-11 mcg per kg lichaamsgewicht per dag.

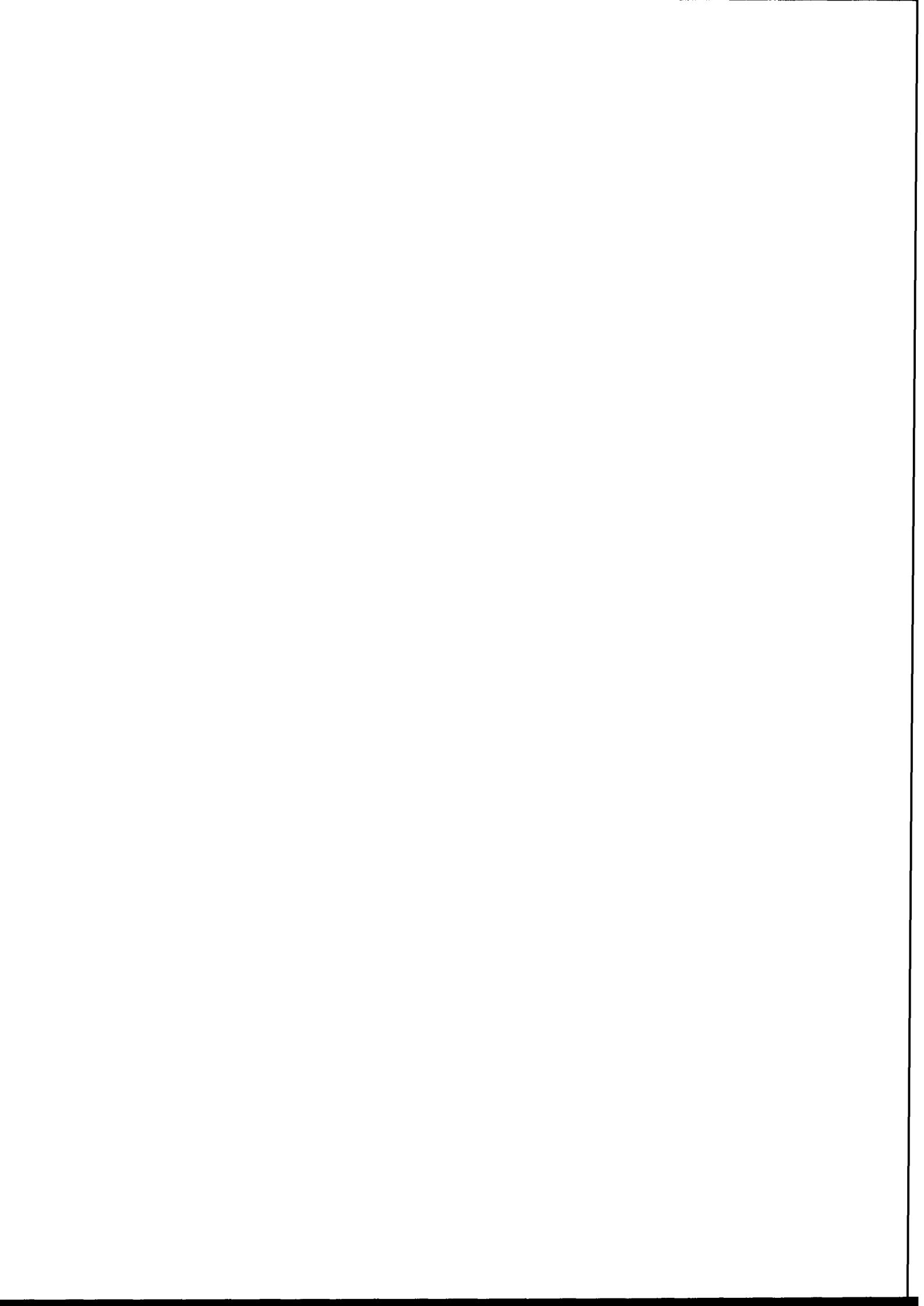
## 12.4. LITERATUUR

1. Anoniem. Nomenclature Policy: Generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. J Nutr 1987; 117: 7-14.
2. O'Broin JD, et al. Nutritional stability of various naturally occurring monoglutamate derivatives of folic acid. Am J Clin Nutr 1975; 28: 438-44.

3. Gregory JF, et al. Comparison of high-performance liquid chromatographic, radiometric, and *Lactobacillus casei* methods for the determination of folacin in selected foods. *J Food Sci* 1982; 47: 1568-71.
4. Malin JD. Total folate activity in Brussels sprouts: the effect of storage, cooking and ascorbic acid content. *J Food Technol* 1977; 12: 623-52.
5. Day BPF, Gregory JF. Thermal stability of folic acid and 5-methyltetrahydrofolic acid in liquid food systems. *J Food Sci* 1983; 48: 581-99.
6. Herbert V. Current concepts in therapy-megaloblastic anemia. *New Engl J Med* 1963; 268: 201-3, 368-71.
7. FAO/WHO. Requirement of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B-12, folate and iron. WHO Techn Rep Series 452: 25-30. Geneva: WHO, 1970.
8. Babu S, Srikantia SG. Availability of folates from some foods. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 376-9.
9. Reed B, et al. The fate of folate polyglutamates in meat during storage and processing. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1393-6.
10. Mullin WJ, et al. Some factors affecting folacin content of spinach, Swiss chard, broccoli and Brussels sprouts. *Nutr Rep Int* 1982; 26: 7-16.
11. Phillips PR, Wright AJA. Studies on the response of *L. casei* to different folate monoglutamates. *Br J Nutr* 1982; 47: 183-9.
12. Reingold RN, Picciano MF. Two improved high-performance liquid chromatographic separations of biologically significant forms of folate. *J Chrom* 1982; 234: 171-9.
13. Halsted CH. The intestinal absorption of folates. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 846-55.
14. Krumdieck CL, et al. Studies on the biological role of folic acid polyglutamates. In: Folic acid, biochemistry and physiology in relation to the human nutrition requirement. Washington DC: National Academy of Sciences, 1977; 25-42.
15. Foo SK, Shane B. Regulation of folylpolyglutamate synthesis in mammalian cells: In vivo and in vitro synthesis of pteroylpolyglutamates by Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 1982; 257: 13587-92.
16. Hoffmann-La Roche. Vitamin Compendium. Basel: Hoffmann-La Roche, 1970.
17. Reynolds EH. Folate and epilepsy. In: Bradford HF, Marsden CD, eds. *Biochem Neurol Proc Conf*. London: Academic Press, 1976; 247-52.
18. Olney JW, et al. Kainate-like neurotoxicity of folates. *Nature* 1981; 292: 165-7.
19. Bachevelier J, et al. Learning deficits in folate deficient rats reversible with folic acid or thiamine replacement therapy. *Nutr Rep Int* 1981; 23: 617-27.
20. Herbert V, et al. Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans Ass Am Phys* 1962; 75: 307-20.
21. Chanarin I. The megaloblastic anaemias. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1969.
22. Sauberlich HE, et al. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Ohio: CRC Press, 1976.
23. Chisholm M, Sharp AA. Forminoglutamic acid excretion in anemia of pregnancy. *Br Med J* 1964; 2: 1366-9.
24. Rodriguez MS. A conspectus of research on folacin requirements of man. *J Nutr* 1978; 102: 909-68.
25. Sheehy TW, et al. The effect of *minute* and *titrated* amounts of folic acid on the megaloblastic anemia of tropical sprue. *Blood* 1961; 18: 623-36.
26. Hansen H, Rybo G. Folic acid dosage in prophylactic treatment during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967; 46 Suppl 7: 107-12.
27. Hurdle ADF, et al. A method for measuring folate in food and its application to a hospital diet. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 1202-7.
28. Herbert V. Mineral daily adult folate requirement. *Arch Int Med* 1962; 110: 649-52.
29. Milne DB, et al. Folate status of adult males living in a metabolic unit: possible relationships with iron nutriture. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 768-73.
30. Sauberlich HE, et al. Folate requirements and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 768-73.
31. McNulty H, et al. Folate catabolism in normal subjects. *Hum Nutr: Appl Nutr* 1987; 41A: 338-41.
32. National Research Council. Recommended dietary allowances. Washington DC: National Academy of Sciences, 1980.
33. Ford JE. Some observations on the possible nutritional significance of vitamin B-12 and folate binding proteins in milk. *Br J Nutr* 1974; 31: 243-57.
34. Tamura T, et al. Human milk folate and folate status in lactating mothers and their infants. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 193-7.
35. Sullivan LW, et al. Studies of the requirement for folic acid in infants and the ethiology of folate deficiency in goat's milk megaloblastic anemia. *Am J Clin Nutr* 1966; 18: 311.
36. Velez H, et al. Megaloblastic anemia in kwashiorkor. *Am J Clin Nutr* 1963; 12: 54-61.
37. Waslien CI. Folacin requirement of infants. In: Folic acid, biochemistry and physiology in relation to the human nutrition requirement. Washington DC: National Academy of Sciences, 1977; 236-46.
38. Baker SJ, DeMaeyer EM. Nutritional anemia: its understanding and control with special reference to the work of the World Health Organization. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 368-417.
39. Cooper BA, et al. The case for folic acid supplements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 848-54.
40. Rolschau J, et al. Folic acid supplement and intra-uterine growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58: 343-6.
41. Voedingsraad. Advies inzake foliumzuurvoorziening in relatie tot neuraalbudefecten. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1992.



42. Metz J. Folate deficiency conditioned by lactation. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 843-7.
43. Stokstad ELR, et al. Distribution of folate forms in food and folate availability. In: *Folic acid, biochemistry and physiology in relation to the human nutrition requirement*. Washington DC: National Academy of Sciences, 1977; 56-68.
44. Tamura T, Stokstad ELR. The availability of food folate in man. *Br J Haematol* 1973; 25: 513-31.
45. Hoppner K, et al. Data on folacin activity in foods: availability, applications and limitations. In: *Folic acid, biochemistry and physiology in relation to the human nutrition requirement*. Washington DC: National Academy of Sciences, 1977; 69-81.
46. Bates CJ, et al. The discrepancy between normal folate intakes and the folate RDA. *Hum Nutr: Appl Nutr* 1982; 36A: 422-9.
47. Lindenbaum J. Folic acid requirement in situations of increased need. In: *Folic acid, biochemistry and physiology in relation to the human nutrition requirement*. Washington DC: National Academy of Sciences, 1977; 256-76.
48. Russell RM, et al. Increased urinary excretion and prolonged turnover time of folic acid during ethanol ingestion. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 64-70.
49. Halsted CH. Folate deficiency in alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2736-40.
50. Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. *The Lancet* 1981; ii: 337-40.
51. Roberts PD, et al. Apparent folate deficiency in iron-deficient anemia. *Br J Haematol* 1971; 20: 165-76.
52. Hershko C, et al. Serum and erythrocyte folates in combined iron and folate deficiency. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 1217-22.
53. Stokes PL, et al. Folate metabolism in scurvy. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 126-9.
54. Krebs HA, et al. The regulation of folate and methionine metabolism. *Biochem J* 1976; 158: 341-53.
55. Tamura T, et al. Absorption of mono- and polyglutamyl folates in zinc-depleted man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1984-7.
56. Bamji MS, et al. Oral contraceptive use and vitamin nutrition status in malnourished women. *J Ster Biochem* 1979; 11: 368-417.
57. Martinez O, Roe DA. Effect of oral contraceptives on blood folate levels in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 255-61.
58. Hathcock JN. *Nutritional toxicology*. New York: Academic Press, 1982.
59. Reynolds EH. Neurological aspects of folate and vitamin B-12 metabolism. *Clin Haematol* 1976; 5: 661.



# 13. Vitamine B<sub>12</sub>

<b>13.1. INLEIDING</b>	153
13.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	153
13.1.2. Fysiologische betekenis	154
13.1.3. Deficiëntieverschijnselen	155
13.1.4. Bepaling van de vitamine B <sub>12</sub> status	156
<b>13.2. VITAMINE B<sub>12</sub> BEHOEFTE</b>	156
13.2.1. Volwassenen	156
13.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	157
13.2.3. Zwangerschap en lactatie	158
13.2.4. Biologische beschikbaarheid	158
13.2.5. Andere factoren die de behoefte beïnvloeden	159
13.2.6. Toxiciteit	159
<b>13.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	159
13.3.1. Minimumbehoefte	159
13.3.2. Adequaatsgebied van inneming	159
<b>13.4. LITERATUUR</b>	160

*vitamine B<sub>12</sub>*

### 13.1. INLEIDING

#### 13.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Vitamine B<sub>12</sub> is de algemene naam voor verbindingen met een biologische activiteit, die kwalitatief vergelijkbaar is met die van cyanocobalamine (1). Het vitamine bestaat in hoofdzaak uit twee onderdelen. Een centraal deel dat is opgebouwd uit vier gereduceerde pyrroolringen met als centraal atoom het sporelement cobalt. Deze macrocyclische ring wordt "corrin" genoemd. Alle verbindingen die een dergelijke ring bevatten, noemt men corrinoïden. Loodrecht op deze ring bevindt zich aan het cobaltion aan de ene kant van het vlak van de ring een restgroep en aan de andere kant een nucleotidegroep.

De naam cobalamine wordt meestal gebruikt om het molecuule zonder restgroep aan te duiden. Afhankelijk van de aangehechte restgroep ontstaan de volgende verbindingen (2):

restgroep	naam	
- CN	cyanocobalamine	(vitamine B <sub>12</sub> )
- OH	hydroxocobalamine	(vitamine B <sub>12a</sub> )
- H <sub>2</sub> O	aquacobalamine	(vitamine B <sub>12b</sub> )
- NO <sub>2</sub>	nitritocobalamine	(vitamine B <sub>12c</sub> )
5'-deoxyadenosyl	5'-deoxyadenosyl-cobalamine	(coënzym B <sub>12</sub> )
- CH <sub>3</sub>	methylcobalamine	(methyl B <sub>12</sub> )

Kristallijn cyanocobalamine is gemakkelijk oplosbaar in water, stabiel in neutraal milieu, maar niet in alkalisch milieu en bij aanwezigheid van zonlicht.

Gegevens over de invloed van bereiding van voedingsmiddelen op het vitamine B<sub>12</sub> gehalte zijn slechts beperkt beschikbaar. Onder invloed van koken is een duidelijke daling van het vitamine B<sub>6</sub> gehalte waargenomen, met name in vis die varieert van ca. 30-90% (3). Als gevolg van de bereiding van vlees is een geringere daling van ca. 25% gerapporteerd (4,5,6).

Het vitamine B<sub>12</sub> dat van nature in voedingsmiddelen voorkomt, is van microbiële oorsprong. In dierlijke producten is vitamine B<sub>12</sub> aanwezig als gevolg van de inneming van micro-organismen die vitamine B<sub>12</sub> bevatten of door de vorming van dit vitamine door micro-organismen in het maagdarmkanaal. In plantaardige producten komt vitamine B<sub>12</sub> voor door contaminatie met micro-organismen, bijvoorbeeld afkomstig van de wortelknolletjes van bepaalde peulvruchtgewassen of van natuurlijke meststoffen. In feces worden aanzienlijke hoeveelheden vitamine B<sub>12</sub> aangetroffen doordat de micro-organismen in het colon veel van dit vitamine produceren.

Aanvankelijk werd ervan uitgegaan dat vitamine B<sub>12</sub> in voedingsmiddelen voorkwam in de vorm van cyanocobalamine. Later bleek dat vitamine B<sub>12</sub> in voedingsmiddelen hoofdzakelijk voorkomt als adenosylcobalamine en hydroxocobalamine (7).

### 13.1.2. Fysiologische betekenis.

Vitamine B<sub>12</sub> wordt op twee manieren geabsorbeerd en wel actief met behulp van de intrinsic factor en passief door diffusie. Absorptie door middel van diffusie kan plaatsvinden over de gehele lengte van het maagdarmkanaal en is kwantitatief alleen van belang bij inneming van grote hoeveelheden vitamine B<sub>12</sub>, bijvoorbeeld via de consumptie van lever (8,9). Het grootste deel van de absorptie (99%) vindt plaats met behulp van de intrinsic factor.

Vitamine B<sub>12</sub> komt in het voedsel aan eiwit gebonden voor. In de maag wordt het vitamine onder invloed van maagzuur en proteolytische enzymen afgesplitst en vervolgens gebonden aan een door de maagwand afgescheiden glykoproteïne, de zogenaamde intrinsic factor. Alle vormen van cobalamine binden zich met eenzelfde affiniteit aan de intrinsic factor. Het cobalamine-intrinsic factor complex wordt vervolgens in het maagdarmkanaal verder getransporteerd naar het ileum, waar de uiteindelijke absorptie plaatsvindt (2,10,11). Naast de intrinsic factor bevat maag- en darmsap nog andere vitamine B<sub>12</sub> bindende eiwitten, de zogenaamde R-binders (11). Deze R-binders zijn minder specifiek dan de intrinsic factor en de bindingsactiviteit voor de diverse cobalaminen varieert. Het met de gal uitgescheiden vitamine B<sub>12</sub> wordt voor een belangrijk deel opnieuw geabsorbeerd. In het ileum bindt het cobalamine-intrinsic factor complex zich aan specifieke receptoren. Deze binding is afhankelijk van de aanwezigheid van calciumionen en een neutrale zuurgraad (10). De opname van cobalaminen in de darm epitheelcel is energie-afhankelijk en is een langzaam en complex proces. Waarschijnlijk wordt de intrinsic factor niet geabsorbeerd, maar voor de absorptie door een onbekende faktor van het cobalamine afgescheiden (10).

In het bloed is vitamine B<sub>12</sub> gebonden aan de transcobalaminen I, II en III (TC-I, TC-II en TC-III) aanwezig. Het transcobalamine II dient vooral als transporteiwit naar de weefsels. De turnover van dit cobalaminecomplex is veel hoger dan die van de andere twee complexen. Cobalaminen zijn echter slechts in een gering percentage als TC-II-complex in het bloed aanwezig; de belangrijkste fractie is het TC-I-complex dat 90% van de cobalaminen in het bloed bevat (12,13). In de cel komen cobalaminen weer vrij, waarna deze aan apo-enzym worden gebonden en als coënzym werkzaam kunnen zijn (2).

De hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> in het lichaam wordt op ca. 2,5 mg geschat (14,15,16). Deze schatting is gebaseerd op onder andere het gehalte van verschillende organen die door autopsie zijn verkregen. Van deze hoeveelheid is ca. 1,5 mg in de lever aanwezig. Hoge concentraties worden voorts aangetroffen in de nier en de hypofyse. Het is niet duidelijk of er een orgaan is met een opslagfunctie voor vitamine B<sub>12</sub> (17).

Evenals in voedingsmiddelen zijn in het lichaam cobalaminen overwegend aanwezig in de vorm van adenosylcobalamine en hydroxocobalamine en voorts in beperkte mate als methylcobalamine. In het plasma komt het vitamine echter hoofdzakelijk in de vorm van methylcobalamine (70%) voor, terwijl deze vorm in de milt voor 35-40% aanwezig is (18).

Methylcobalamine is betrokken bij de omzetting van homocysteïne in methionine. Vitamine B<sub>12</sub> is hier direct van invloed op de foliumzuurstofwisseling, omdat bij deze

reactie tevens N<sup>5</sup> methyltetrahydrofoliumzuur wordt omgezet in tetrahydrofoliumzuur. Verstoring van deze reactie leidt tot verstoring van de DNA-synthese. Hiernaast katalyseert deoxyadenosylcobalamine de omzetting van methylmalonyl-CoA in succinyl-CoA (2,19,20). Voorts is deoxyadenosylcobalamine betrokken bij de omzetting van L-β-leucine in L-α-leucine (21).

### 13.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

#### *Bij dieren.*

Een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie blijkt bij proefdieren moeilijk te kunnen worden geïnduceerd. Oorzaken die hiervoor worden aangegeven zijn onder andere: coprofagie, het eten van insecten, de moeilijkheid om een voeder samen te stellen die deficiënt is aan vitamine B<sub>12</sub> en voor het overige adequaat is, en de korte duur van het onderzoek.

Bij rhesus-apen die een vitamine B<sub>12</sub> deficiënt voeder kregen toegediend, werden door een aantal onderzoekers aanwijzingen gevonden van neuropathologische afwijkingen (22,23,24,25). Andere onderzoekers daarentegen namen bij apen die een vitamine B<sub>12</sub> deficiënt voeder kregen geen deficiëntieverschijnselen waar (26,27,28). Bij vleermuizen zijn, als gevolg van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie, neurologische veranderingen vastgesteld die overeenkomsten vertoonden met vitamine B<sub>12</sub> deficiëntieverschijnselen bij de mens (29). Voorts trad bij deze dieren een daling van het gehalte aan leucocyten in het bloed op. Milde verschijnselen van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie in de vorm van geringe hematologische veranderingen zijn vastgesteld bij biggen, ratten, kuikens, cavia's en schapen (30).

#### *Bij de mens.*

Bij een gebruikelijke westerse voeding ontstaat slechts zelden een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie. Voorts blijken de verschijnselen van een vitamine B<sub>12</sub> tekort als gevolg van een vitamine B<sub>12</sub> deficiënte voeding pas na jaren op te treden (31,32). Als mogelijke verklaringen hiervoor worden gegeven: benutting van door de darmbacteriën geproduceerde vitamine B<sub>12</sub>; (bijna) perfecte enterohepatische recirculatie; onbekende of niet bij het vaststellen van de inneming betrokken bronnen, waarbij moet worden gedacht aan micro-organismen, water, wortels en knollen (die vitamine B<sub>12</sub> via contaminatie bevatten) (32,33,34).

Vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie heeft waarschijnlijk invloed op alle lichaamscellen, maar komt vooral tot uiting in de snel delende weefsels.

Als gevolg van een vitamine B<sub>12</sub> tekort treedt een verstoring van de DNA-synthese op die leidt tot een macrocytaire normochrome anemie (pernicieuze anemie) en neutrofiële hypersegmentatie. Daarnaast veroorzaakt een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie een diffuse, niet gelijkmatige, demyelinisatie van de zenuwvezels. Dit leidt tot progressieve neuropathie die begint bij de perifere zenuwen en verder gaat tot de posterior en laterale delen van het ruggemerg (gecombineerde strengdegeneratie) en de hersenen. Bij deze demyelinisatie zou de gestoorde vetzuursynthese, die bij personen met pernicieuze anemie is waargenomen, een rol kunnen spelen (35). Uit onderzoek bij apen zijn aanwijzingen naar voren gekomen dat de neurologische afwijkingen veroorzaakt zouden worden door een gestoorde methioninesynthese (36).

## *vitamine B<sub>12</sub>*

Oorzaken van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie zijn, naast een onvoldoende inneming, met name gestoorde absorptie en gestoorde benutting. De meest voorkomende oorzaak van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie is chronische atrofische gastritis of (gedeeltelijke) gastrectomie. Storingen in de absorptie van vitamine B<sub>12</sub> komen voorts vooral voor bij ziekten van de dunne darm als spruw, coeliakie en terminale ileïtis (37). Hierbij staat vaak een geheel of gedeeltelijk gestoorde secretie van de intrinsic factor centraal (38).

Bij veganisten worden in het algemeen lage tot zeer lage vitamine B<sub>12</sub> gehalten van het bloed waargenomen. Duidelijke klinische symptomen van vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie, die kunnen worden toegeschreven aan een onvoldoende inneming beperken zich tot enkele gevallen (39,40,41).

### **13.1.4. Bepaling van de vitamine B<sub>12</sub> status.**

De bepaling van de vitamine B<sub>12</sub> status is complex. Door Immerman is voor het vaststellen van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie zelfs een set van 5 à 6 criteria/testen voorgesteld (39).

De meest aangewezen methode is de bepaling van het cobalaminegehalte in de lever. Deze methode is echter in de praktijk moeilijk uitvoerbaar. De bepaling van vitamine B<sub>12</sub> in plasma, serum en erythrocyten is niet duidelijk discriminerend (12). Toch wordt een vitamine B<sub>12</sub> gehalte van het serum lager dan 175 pmol/l in het algemeen gezien als een aanwijzing voor het bestaan van een vitamine B<sub>12</sub> tekort (2). In dit verband moet tevens de uitscheiding van methylmalonaat met de urine worden genoemd. De uitscheiding hiervan is bij vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie verhoogd. Dit verschijnsel treedt echter ook op bij enkele aangeboren stofwisselingsziekten.

Voorts wordt de deoxyuridinesuppressietest als een belangrijk hulpmiddel voor de bepaling van de vitamine B<sub>12</sub> status beschouwd (42). Tenslotte wordt er in de literatuur op gewezen dat uit de afzonderlijke bepaling van adenosylcobalamine en van methylcobalamine in het bloed een juister beeld van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie kan worden verkregen (12).

## **13.2. VITAMINE B<sub>12</sub> BEHOEFTE**

### **13.2.1. Volwassenen.**

De gegevens die inzicht verschaffen in de behoefte aan vitamine B<sub>12</sub> zijn afkomstig van twee typen onderzoek. Het eerste type onderzoek is onderzoek waarin de hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> is bepaald die nodig is om megaloblastaire anemie te voorkomen of te genezen. In het tweede type onderzoek worden op grond van turnoveronderzoek met het radio-actief gemerkt vitamine bij personen met en zonder een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie de verliezen berekend.

Bij personen met pernicieuze anemie leiden injecties met slechts 0,1 mcg vitamine B<sub>12</sub>/dag al tot een geleidelijke verbetering van het hematologische beeld (43). Injecties met 0,5-1 mcg/dag bleken voldoende om alle verschijnselen van een vitamine B<sub>12</sub>



deficiëntie te laten verdwijnen (4,9,32,44). Waarnemingen bij patiënten met megaloblastaire anemie suggereren dat 3 mcg vitamine B<sub>12</sub>/dag leidt tot een optimale hematologische respons (45).

Indien vitamine B<sub>12</sub> niet wordt geabsorbeerd als gevolg van gastrectomie, duurt het 4-8 jaar voor megaloblastaire anemie optreedt (4,9). Als wordt uitgegaan van een hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> in het lichaam die varieert van 1-5 mg kan hieruit worden afgeleid dat dagelijks 0,85-1,7 mcg vitamine B<sub>12</sub> uit het lichaam verloren gaat. Resultaten van turnoveronderzoeken met radio-actief gemerkt vitamine B<sub>12</sub> wijzen op een dagelijks verlies van 0,1-0,2% van de lichaamsvoorraad vitamine B<sub>12</sub> (4,9,46). Ook worden er lagere percentages gerapporteerd (15). De grootte van dit percentage wordt niet beïnvloed door de hoeveelheid vitamine die in het lichaam aanwezig is (4,46). Dit betekent dat de absolute hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> die dagelijks verloren gaat, afneemt bij een dalende lichaamsvoorraad.

Door de WHO is op basis van waarnemingen bij personen met een vitamine B<sub>12</sub> deficiënte respectievelijk sub-optimale vitamine B<sub>12</sub> status een schatting gemaakt van de minimumbehoefte aan vitamine B<sub>12</sub> (9). Hierbij werd uitgegaan van het eerder genoemde verlies van 0,1-0,2% van de lichaamsvoorraad per dag. Bij personen met vitamine B<sub>12</sub> malabsorptie, waarvan het perifere bloed en het beenmerg hematologische verschijnselen van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie vertoonden, was het vitamine B<sub>12</sub> gehalte van het serum 60-95 pmol/l en het gehalte van de lever 0,16 mcg/g. Op basis van deze waarnemingen werd de lichaamsvoorraad vitamine B<sub>12</sub> bij deze personen op 250 mcg geschat en het dagelijks verlies op 0,25-0,5 mcg.

Bij de groep personen met een sub-optimale vitamine B<sub>12</sub> status was het hematologische beeld normaal. Het vitamine B<sub>12</sub> gehalte van het serum was 60-150 pmol/l. Het gehalte aan vitamine B<sub>12</sub> in de lever was 0,28 mcg/g. De lichaamsvoorraad vitamine B<sub>12</sub> werd geschat op 525 mcg en het dagelijks verlies op 0,5-1,0 mcg. Het dagelijks verlies bij personen die nog juist geen hematologische verschijnselen van een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie vertonen, wordt door de WHO geacht tussen de voor de eerder genoemde groepen berekende verliezen te liggen (9).

### 13.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.

Vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie wordt bij zuigelingen niet waargenomen, tenzij de moeder deficiënt is. Bij deficiënte zuigelingen gaf 0,1 mcg vitamine B<sub>12</sub> (oraal) een positieve hematologische respons te zien (9).

Volgens de groep van Sandberg zou moedermelk gemiddeld 0,97 mcg vitamine B<sub>12</sub>/l bevatten (47). De WHO gaat bij de aanbeveling voor zuigelingen uit van een vitamine B<sub>12</sub> gehalte van moedermelk van 0,45 mcg/l (9). In een onderzoek bij 8 Nederlandse vrouwen werd een vitamine B<sub>12</sub> gehalte van de moedermelk gevonden van 0,41 ± 0,18 mcg/l (48). In de Wissenschaftliche Tabellen van Ciba-Geigy worden vitamine B<sub>12</sub> gehalten van moedermelk vermeld van 0,21-0,46 mcg/l (gemiddeld 0,34 mcg/l) (49). De groep van Thomas stelde in de moedermelk van goed gevoede Amerikaanse moeders, 6 maanden na de bevalling, een gehalte van ca. 0,6 mcg vitamine B<sub>12</sub>/l vast (50).

## *vitamine B<sub>12</sub>*

Gegevens over de vitamine B<sub>12</sub> behoefte bij kinderen ontbreken. De lichaamsvoorraad vitamine B<sub>12</sub> bedraagt bij de geboorte 30 mcg en neemt toe tot ca. 2,5 mg op volwassen leeftijd (9). Er zijn echter geen gegevens bekend die er op wijzen dat een lichaamsvoorraad > 500 mcg bij een volwassene (70 kg) noodzakelijk zou zijn om deficiëntieverschijnselen te voorkomen. Hieruit kan worden afgeleid dat tijdens de groei (tot de leeftijd van 22 jaar) gemiddeld ca. 0,06 mcg/dag moet worden vastgelegd. Dit komt overeen met ca. 7 mcg/kg lichaamsgewicht. Over de dagelijkse verliezen bij kinderen zijn geen gegevens beschikbaar. Deze verliezen kunnen echter worden afgeleid van de verliezen zoals die bij volwassenen zijn waargenomen. De WHO relateert de vitamine B<sub>12</sub> behoefte bij de verschillende leeftijdscategorieën aan de energiebehoefte van deze categorieën. Dit op basis van de waarneming dat bij voldoende voorziening met eiwit en energie geen vitamine B<sub>12</sub> tekort voorkomt.

### **13.2.3. Zwangerschap en lactatie.**

Vitamine B<sub>12</sub> wordt via een actief proces via de placenta naar de foetus getransporteerd (51,52). In totaal wordt ca. 30 mcg vitamine B<sub>12</sub> in de foetus vastgelegd (9). Indien ervan wordt uitgegaan dat deze hoeveelheid voornamelijk in het tweede en derde trimester van de zwangerschap wordt vastgelegd, komt dit neer op gemiddeld 0,16 mcg/dag. Voorts is tijdens de zwangerschap de vitamine B<sub>12</sub> behoefte verhoogd door een versnelde stofwisseling (9). De mate waarin deze behoefte is verhoogd is nog onvoldoende bekend.

Zoals is aangegeven in §13.2.2. worden voor het gemiddelde vitamine B<sub>12</sub> gehalte van moedermelk waarden gerapporteerd van 0,34-0,97 mcg/l. Die relatief hoge waarde van 0,97 mcg/l wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de relatief hoge inneming van vitamine B<sub>12</sub> door de moeders die bij dit onderzoek waren betrokken. Bij een productie van 800 ml moedermelk/dag zou uitgaande van deze gegevens 0,2-0,5 mcg vitamine B<sub>12</sub>/dag moeten worden gecompenseerd.

### **13.2.4. Biologische beschikbaarheid.**

De gegevens over de beschikbaarheid van vitamine B<sub>12</sub> uit verschillende voedingsmiddelen zijn beperkt. De absorptie van vitamine B<sub>12</sub> uit schape- en kippevlees bedraagt gemiddeld 60-65% en komt overeen met die van kristallijn vitamine B<sub>12</sub> (4,53). Van synthetisch vitamine B<sub>12</sub> is een absorptiepercentage gerapporteerd van 71 ± 10% (54). In onderzoek waarbij fysiologische hoeveelheden vitamine B<sub>12</sub> werden ingenomen varieerde het absorptiepercentage van 45-80 met een gemiddelde van 70 (46). Chanarin rapporteert van een orale dosis van 0,5 mcg vitamine B<sub>12</sub> een absorptiepercentage van 70% en van een orale dosis van 1-2 mcg een absorptiepercentage van 50% (55). In een overzichtartikel wordt gewezen op de duidelijke regressie van het absorptiepercentage die is waargenomen bij de inneming van hoge doses vitamine B<sub>12</sub>, waardoor de benutting van dergelijke hoeveelheden relatief gering is (10). Het absorptiepercentage vanuit de voeding wordt geschat op 50% (56).

Gedurende de laatste weken van de zwangerschap is een absorptiepercentage waargenomen, dat varieerde van 17-51%, terwijl bij niet-zwangeren dit percentage 60-100% bedroeg (51).

### 13.2.5. Andere factoren die de behoefte beïnvloeden.

Bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, worden relatief lage vitamine B<sub>12</sub> gehalten van het serum waargenomen. Er zijn echter aanwijzingen dat dit wordt veroorzaakt door een verandering in het bindingseiwit en dat deze relatief lage waarden niet duiden op een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie (57).

### 13.2.6. Toxiciteit.

De toxiciteit van vitamine B<sub>12</sub> is waarschijnlijk gering (58). Het lichaam beschikt over een mechanisme om de absorptie vanuit het maagdarmkanaal te beperken. Evenals bij inneming van hoge doses neemt bij een toenemende lichaamsvoorraad vitamine B<sub>12</sub> het percentage dat wordt geabsorbeerd af (10,59).

Een eenmalige orale dosis tot 100 mg zou geen negatieve effecten veroorzaken. Voorts zijn geen bijverschijnselen waargenomen bij wekelijkse doses van 1 mg gedurende 5 jaar (58). Ook wordt gesuggereerd dat aan een dagelijkse dosis van 30 mg vitamine B<sub>12</sub> geen risico's zijn verbonden (38). Tenslotte wordt in de literatuur vermeld dat een inneming van meer dan 100 maal de Amerikaanse aanbevolen hoeveelheid gedurende een lange periode kan plaats hebben, zonder dat toxicologische verschijnselen optreden (58,60).

## 13.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING

### 13.3.1. Minimumbehoefte.

Voor volwassenen wordt op grond van de gegevens uit §13.2.1. geschat dat de aanvaardbare minimum lichaamsvoorraad ca. 500 mcg bedraagt. Het dagelijkse verlies bij deze hoeveelheid is 0,5-1 mcg. Deze hoeveelheid komt overeen met de hoeveelheid die via injecties toegediend voldoende bleek om deficiëntieverschijnselen van vitamine B<sub>12</sub> te laten verdwijnen. Het absorptiepercentage van vitamine B<sub>12</sub> uit het voedsel wordt op basis van de beschikbare gegevens door de commissie geschat op 50%. Dit betekent dat de minimumbehoefte voor volwassenen 1-2 mcg vitamine B<sub>12</sub>/dag zou bedragen. Gegevens voor het vaststellen van de minimumbehoefte voor de andere leeftijdsgroepen ontbreken.

### 13.3.2. Adequaat gebied van inneming.

Er zijn geen aanwijzingen dat aan een lichaamsvoorraad vitamine B<sub>12</sub> groter dan 500 mcg andere voordelen zijn verbonden dan de aanwezigheid van een reserve voor de situatie waarin de voorziening met dit vitamine wordt gestaakt. Voor volwassenen wordt het adequate gebied van inneming daarom gesteld op 1,25-2,50 mcg vitamine B<sub>12</sub>/dag. Hierbij is rekening gehouden met een veiligheidsfactor van 25% in verband met de variatie in de individuele behoefte. Opgemerkt moet worden dat voor het handhaven van een lichaamsvoorraad groter dan 500 mcg meer vitamine B<sub>12</sub> moet worden ingenomen. Dit is een gevolg van het feit dat bij een toenemende lichaamsvoorraad de verliezen groter worden en dat de benutting bij hogere doses

## vitamine B<sub>12</sub>

afneemt. De noodzaak van een grotere lichaamsvoorraad is volgens de commissie niet aangetoond.

Voor kinderen is de hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> die moet worden opgenomen ter compensatie van de verliezen en voor de opbouw van een lichaamsvoorraad per dag berekend volgens de factoriële methode (zie tabel 13.1). Bij de berekening van de behoefte voor groei is ervan uitgegaan dat het lichaam bij de geboorte ca. 30 mcg vitamine B<sub>12</sub> bevat en op volwassen leeftijd tenminste 500 mcg. Hieruit kan worden afgeleid dat bij een gewichtstoename van 1 kg gemiddeld ca. 7 mcg vitamine B<sub>12</sub> moet worden opgenomen. Voorts zijn uitgaande van de vitamine B<sub>12</sub> verliezen die bij volwassenen zijn waargenomen bij een minimale voorraad van 500 mcg op basis van het lichaamsgewicht de verliezen voor andere leeftijdsgroepen afgeleid.

Wanneer rekening wordt gehouden met een veiligheidsfactor voor variatie in de individuele behoefte van ca. 25% is op basis van de getallen in tabel 13.1 het adequate gebied van inneming af te leiden.

Uitgaande van het vitamine B<sub>12</sub> gehalte van moedermelk en het feit dat een vitamine B<sub>12</sub> deficiëntie bij zuigelingen die met moedermelk worden gevoed normaal niet voorkomt, wordt het adequate gebied van inneming voor kinderen in de leeftijd van 0-½ jaar op 0,2-0,5 mcg vitamine B<sub>12</sub>/dag geschat.

Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap moet in verband met de behoefte van de foetus gemiddeld 0,16 mcg/dag extra worden geabsorbeerd. Als rekening wordt gehouden met een absorptiepercentage van 50% tijdens de zwangerschap en de spreiding in de individuele behoefte, kan het adequate gebied van inneming tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap worden geschat op 1,65-2,90 mcg/dag.

Tijdens de lactatieperiode moeten naast de normale verliezen, de hoeveelheden die via de moedermelk worden uitgescheiden, worden gecompenseerd. Dit betreft 0,4 mcg vitamine B<sub>12</sub> extra per dag. Het adequate gebied van inneming tijdens de lactatieperiode wordt op 2,25-3,50 mcg vitamine B<sub>12</sub>/dag geschat.

In tabel 13.1 is voor de verschillende leeftijdscategorieën een overzicht gegeven van het adequate gebied van inneming.

## 13.4. LITERATUUR

1. Anoniem. Nomenclature Policy: Generic descriptors and trivial names for vitamins and related compounds. *J Nutr* 1987; 117: 7-14.
2. Herbert V. Vitamin B<sub>12</sub>. In: *Nutrition Reviews. Present knowledge in nutrition*. Washington DC: Nutrition Foundation, 1984.
3. Banerjee DK, Chatterjee JB. Vitamin B<sub>12</sub> content of some articles of Indian diets and effect of cooking on it. *Br J Nutr* 1963; 17: 385-9.
4. Heyssel RM, et al. Vitamin B<sub>12</sub> turnover in man. The assimilation of vitamin B<sub>12</sub> from natural foodstuff by man and estimates of minimal dietary requirements. *Am J Clin Nutr* 1966; 18: 176-84.
5. Olsman WJ. Macro- en micronutriënten in rauw en toebereid vlees. Zeist: CIVO-Instituten TNO, Rapport nr. T81.148, 1981.
6. Olsman WJ. Het verlies van B-vitamines bij vier wijzen van huishoudelijk toebereiden van vlees. Zeist: CIVO-Instituten TNO, Rapport nr. T81.314, 1981.

Tabel 13.1. De gemiddelde hoeveelheden vitamine B<sub>12</sub> die vanuit de voeding moeten worden geabsorbeerd ter compensatie van verliezen en groei en het adequate gebied van inneming per dag.

categorie/ leeftijd jr	verliezen	groei	totaal te absorberen	in te nemen met de voeding <sup>a</sup>	adequaat gebied van inneming
zuigelingen					
0-½	?	?	?	0,20-0,50	0,20-0,50 <sup>d</sup>
½-1	0,06-0,12	0,12	0,18-0,24	0,36-0,48	0,45-0,60
jongens					
1-4	0,10-0,20	0,03	0,13-0,23	0,26-0,46	0,33-0,58
4-7	0,15-0,30	0,04	0,19-0,34	0,38-0,68	0,48-0,85
7-10	0,20-0,40	0,05	0,25-0,45	0,50-0,90	0,63-1,13
10-13	0,27-0,54	0,06	0,33-0,60	0,66-1,20	0,83-1,50
13-16	0,39-0,78	0,10	0,49-0,88	0,98-1,76	1,23-2,20
16-19	0,48-0,96	0,09	0,57-1,05	1,14-2,10	1,43-2,63
meisjes					
1-4	0,10-0,20	0,03	0,13-0,23	0,26-0,46	0,33-0,58
4-7	0,15-0,30	0,04	0,19-0,34	0,38-0,68	0,48-0,85
7-10	0,20-0,40	0,05	0,25-0,45	0,50-0,90	0,63-1,13
10-13	0,28-0,56	0,07	0,35-0,63	0,70-1,26	0,88-1,58
13-16	0,39-0,78	0,03	0,42-0,81	0,84-1,62	1,05-2,03
16-19	0,42-0,84	0,03	0,45-0,87	0,90-1,74	1,13-2,18
mannen					
19-22	0,50-1,00	0,03	0,53-1,03	1,06-2,06	1,33-2,58
22-50	0,50-1,00	-	0,50-1,00	1,00-2,00	1,25-2,50
50-65	0,50-1,00	-	0,50-1,00	1,00-2,00	1,25-2,50
>65	0,50-1,00	-	0,50-1,00	1,00-2,00	1,25-2,50
vrouwen					
19-22	0,43-0,86	0,01	0,44-0,87	0,88-1,74	1,10-2,18
22-50	0,50-1,00	-	0,50-1,00	1,00-2,00	1,25-2,50
50-65	0,50-1,00	-	0,50-1,00	1,00-2,00	1,25-2,50
>65	0,50-1,00	-	0,50-1,00	1,00-2,00	1,25-2,50
zwangeren					
2e trimester	0,50-1,00	0,16	0,66-1,16	1,32-2,32	1,65-2,90
3e trimester	0,50-1,00	0,16 <sup>1)</sup>	0,66-1,16	1,32-2,32	1,65-2,90
zogenden	0,50-1,00	0,40 <sup>2)</sup>	0,90-1,40	1,80-2,80	2,25-3,50

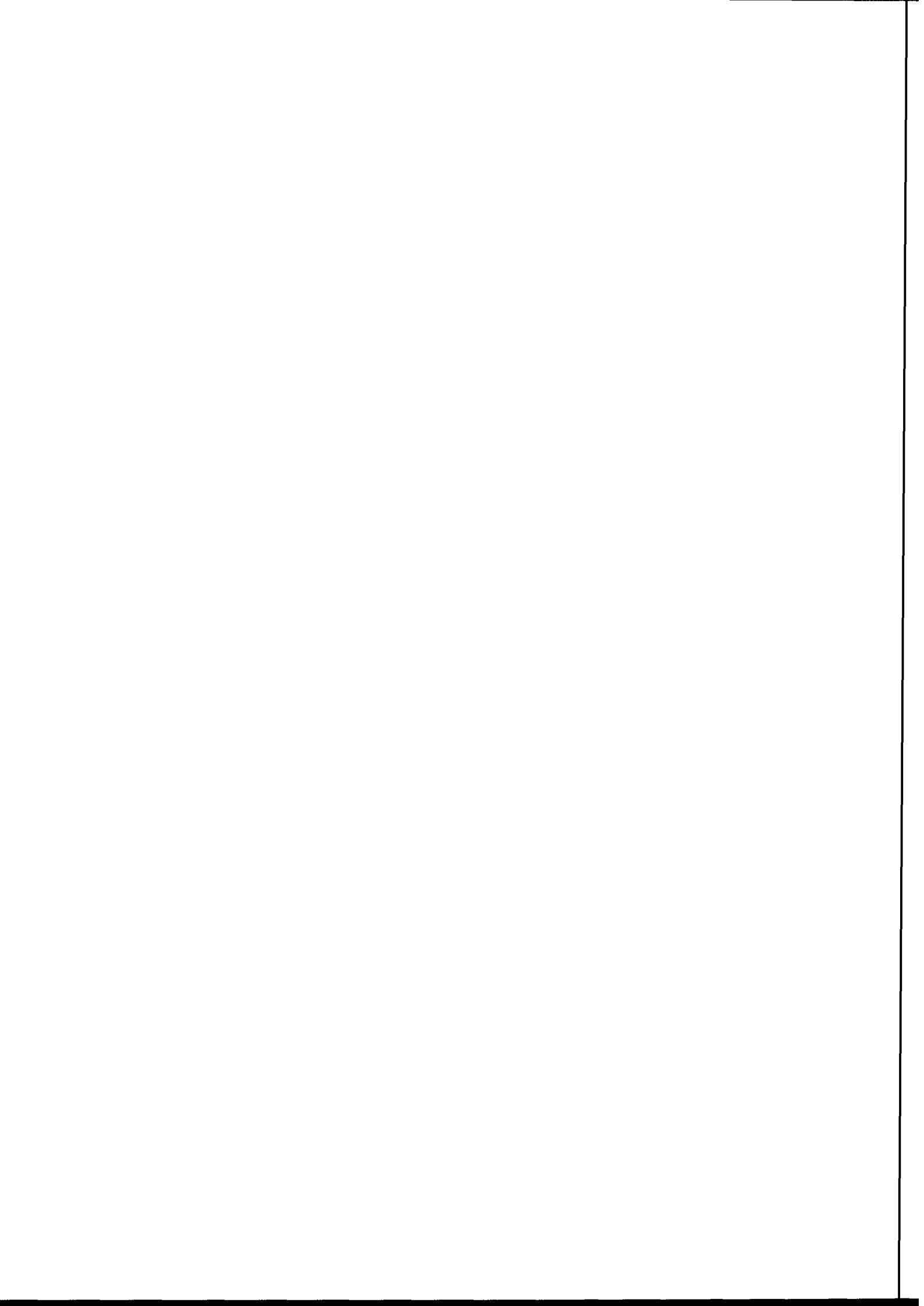
- 1) Vastlegging in de foetus.
- 2) Uitscheiding met de moedermelk.
- 3) Bij een absorptiepercentage van 50.
- 4) Deze aanbeveling geldt niet voor zuigelingen die worden gevoed met moedermelk. Deze hoeveelheid komt overeen met 0,05-0,09 mcg per kg lichaamsgewicht per dag.

7. Farquharson J, Adams JF. The forms of vitamin B<sub>12</sub> in foods. *Br J Nutr* 1976; 36: 127-36.
8. Doscherholmen A, et al. A dual mechanism of vitamin B<sub>12</sub> plasma absorption. *J Clin Nutr* 1957; 36: 1551-7.
9. WHO/FAO. Requirements of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B<sub>12</sub>, folate and iron. WHO Techn Rep Series 452. Geneva: WHO, 1970.
10. Ellenbogen E. Absorption and transport of cobalamin: intrinsic factor and the transcobalamins. In: Babior BM, ed. Cobalamin. Biochemistry and pathophysiology. New York: John Wiley, 1975.
11. Hall CA. The transport of vitamin B<sub>12</sub> from food to use within the cells. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 811-6.
12. England JM, Linnell JC. Hematological aspects of cobalamin deficiency. In: Zagalak B, Friedrich W, eds. Vitamin B<sub>12</sub>. Proceedings Third European Symposium on vitamin B<sub>12</sub> and intrinsic factor. Berlin: Walter de Gruyter, 1979.
13. Hall CA. The plasma transport of cobalamin. In: Zagalak B, Friedrich W, eds. Vitamin B<sub>12</sub>. Proceedings Third European Symposium on vitamin B<sub>12</sub> and intrinsic factor. Berlin: Walter de Gruyter, 1979; 725-42.

## vitamine B<sub>12</sub>

14. Hall CA, Hegeman JG. Long-term excretion of Co<sup>57</sup>-vitamin B<sub>12</sub> and turnover within the plasma. *Am J Clin Nutr* 1964; 14: 156-62.
15. Reizenstein P, et al. Vitamin B<sub>12</sub> kinetics in man. Implications on total-body-B<sub>12</sub>-determinations, human requirements and normal and pathological cellular B<sub>12</sub> uptake. *Phys Med Biol* 1966; 11: 295-306.
16. Linnell JC, et al. Tissue distribution of coenzyme and other patients of vitamin B<sub>12</sub> in control subjects and patients with pernicious anemia. *Clin Sci Mol Med* 1974; 46: 163-72.
17. Hall CA. The luxur vitamins - A and B<sub>12</sub>: reply to McLaren. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 772-4.
18. Matthews DM, Linnell JC. Vitamin B<sub>12</sub>: an area of darkness. *Br Med J* 1979; 533-5.
19. Anoniem. Effect of vitamin B<sub>12</sub> deprivation on CoA intermediates related to propionate metabolism. *Nutr Rev* 1975; 33: 85-7.
20. Anoniem. Methionine and the "methyl folate trap". *Nutr Rev* 1978; 36: 255-7.
21. Poston JM. Cobalamin-dependent formation of leucine and betaleucine by rat and human tissue. *J Biol Chem* 1980; 255: 10067-72.
22. Oxnard CE. Some variations in the amount of vitamin B<sub>12</sub> in the serum of the rhesus monkey. *Nature* 1964; 201: 1188-91.
23. Oxnard CE. Some occult lesions in captive primates. *Am J Phys Anthropol* 1967; 26: 93-6.
24. Oxnard CE, Smith WT. Neurological degeneration and reduced serum vitamin B<sub>12</sub>-levels in captive monkeys. *Nature* 1966; 210: 507-9.
25. Torres J, et al. Peripheral neuropathy associated with vitamin B<sub>12</sub> deficiency in captive monkeys. *J Pathol* 1971; 105: 125-46.
26. Kark JK, et al. Nutritional vitamin B<sub>12</sub> deficiency in rhesus monkeys. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 470-8.
27. Siddons RC. The experimental production of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the baboon (*Papio cynocephalus*). A 2-year study. *Br J Nutr* 1974; 32: 219-28.
28. Crampton RF, et al. Effects of low cobalamin diet and chronic cyanide toxicity in baboons. *Toxicology* 1979; 12: 221-34.
29. Green R, et al. Neurological changes in fruit bats deficient in vitamin B<sub>12</sub>. *Nature* 1975; 254: 148-50.
30. Stokstad ELR. Experimental anemias in animals resulting from folic acid and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies. *Vit Horm* 1968; 26: 443-63.
31. Ellis FR, Mumford P. The nutritional status of vegans and vegetarians. *Proc Nutr Soc* 1967; 26: 205-12.
32. Herbert V. Nutritional requirements for vitamin B<sub>12</sub> and folic acid. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 743-52.
33. Anoniem. Contribution of the microflora of the small intestine to the vitamin B<sub>12</sub> nutriture of man. *Nutr Rev* 1980; 38: 274-5.
34. Baker SJ. Contribution of the microflora of the small intestine to the vitamin B<sub>12</sub> nutriture of man. *Nutr Rev* 1981; 39: 147-8.
35. Frenkel EP. Abnormal fatty acid metabolism in peripheral nerves of patients with pernicious anemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1237-45.
36. Scott JM, et al. Pathogenesis of subacute combined degeneration: a result of methyl group deficiency. *The Lancet* 1981; ii: 334-7.
37. Herbert V. The five possible causes of all nutrient deficiency: illustrated by deficiencies of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 77-88.
38. Herbert V. Megaloblastic anemia. *New Engl J Med* 1963; 268: 201-3 en 368-71.
39. Immerman AM. Vitamin B<sub>12</sub> status on a vegetarian diet. A critical review. *Wld Rev Nutr Diet* 1981; 37: 38-54.
40. Dong A, Scott SC. Serum vitamin B<sub>12</sub> and blood cell values in vegetarians. *Ann Nutr Metab* 1982; 26: 209-16.
41. Chanarin I, et al. Megaloblastic anaemia in a vegetarian Hindu community. *The Lancet* 1985; ii: 1168-72.
42. Das KC, Herbert V. The lymphocyte as a marker of past nutritional status: persistence of abnormal lymphocyte deoxyuridine (dU) suppression test and chromosomes in patients with past deficiency of folate and vitamin B<sub>12</sub>. *Br J Haematol* 1978; 38: 219-33.
43. Sullivan LW, Herbert V. Studies on the minimum daily requirement for vitamin B<sub>12</sub>. *New Eng J Med* 1963; 272: 340-6.
44. Baker SJ, Mathan VJ. Evidence regarding the minimal daily requirement of dietary vitamin B<sub>12</sub>. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2423-33.
45. Adams JF, et al. Metabolic responses to low doses of cyanocobalamin in patients with megaloblastic anemia. *Br J Nutr* 1968; 22: 575-82.
46. Bozian RC, et al. Evidence concerning the human requirement for vitamin B<sub>12</sub>. Use of the whole body counter for determination of absorption of vitamin B<sub>12</sub>. *Am J Clin Nutr* 1963; 12: 117-29.
47. Sandberg DP, et al. The content, binding and forms of vitamin B<sub>12</sub> in milk. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1717-24.
48. Van Zoeren-Grobbe D, et al. Human milk vitamin content after pasteurisation, storage, or tube feeding. *Arch Dis Child* 1987; 62: 161-5.
49. Ciba-Geigy. *Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Körperflüssigkeiten*. Basel: Ciba-Geigy, 1977.
50. Thomas MR, et al. The effects of vitamin C, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, riboflavin and thiamin on the breast milk and maternal status of well-nourished women at 6 months postpartum. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2151-6.
51. Luhby AL, et al. Physiology of vitamin B<sub>12</sub> in pregnancy, the placenta and the newborn. *Am J Dis Child* 1961; 102: 753-4 (Abstr).

52. Giugliani ERJ, et al. Serum vitamin B<sub>12</sub> levels in parturients, in the interoillous space of the placenta and in full-term newborns and their interrelationships with folate levels. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 330-5.
53. Doscherholmen A, et al. Vitamin B<sub>12</sub> assimilation from chicken meat. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 825-30.
54. Morishita R, Uchino H. Vitamin B<sub>12</sub> absorption studies with plastic whole body counter in patients with gastroenterological operation. In: Zagalak B, Friedrich W, eds. *Vitamin B<sub>12</sub> Proceedings Third European Symposium on vitamin B<sub>12</sub> and intrinsic factor*. Berlin: Walter de Gruyter, 1979; 945-8.
55. Chanarin I. *The megaloblastic anaemias*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979.
56. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B<sub>12</sub> in humans. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1-8.
57. Shojania AM, Wylie B. The effect of oral contraceptives on vitamin B<sub>12</sub> metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 129-34.
58. Marks J. *Vitamin safety*. Basel: Hoffman-La Roche, 1984.
59. Raccuglia G, et al. Absorption and excretion of cyanocobalamine after oral administration of a large dose in various conditions. *Acta Haematol* 1969; 42: 1-7.
60. National Research Council. *Recommended dietary allowances*. Washington DC: National Academy of Science, 1980.





# 14. Vitamine C

<b>14.1. INLEIDING</b>	167
14.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	167
14.1.2. Fysiologische betekenis	167
14.1.3. Deficiëntieverschijnselen	168
14.1.4. Bepaling van de vitamine C status	169
<b>14.2. VITAMINE C BEHOEFTE</b>	169
14.2.1. Volwassenen	169
14.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	171
14.2.3. Zwangerschap en lactatie	171
14.2.4. Biologische beschikbaarheid	172
14.2.5. Andere factoren die de behoefte aan vitamine C beïnvloed	172
14.2.6. Toxiciteit	173
<b>14.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	173
14.3.1. Inleiding	173
14.3.2. Minimumbehoefte	174
14.3.3. Adequaat niveau van inneming	174
<b>14.4. LITERATUUR</b>	175

*vitamine C*

## 14.1. INLEIDING

### 14.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Tot vitamine C worden gerekend L-ascorbinezuur en dehydro-L-ascorbinezuur. Het ascorbinezuurmolecule is qua chemische structuur een hexosederivaat. Ascorbinezuur is een witte kristallijne stof, die goed oplosbaar is in water. Het is in oplossing gemakkelijk oxydeerbaar, vooral bij hogere pH-waarden. De geoxydeerde vorm (dehydro-ascorbinezuur) kan weer worden gereduceerd tot ascorbinezuur. Door dit vermogen om als redox-koppel te werken, kan een groot aantal biochemische functies van vitamine C worden verklaard. Verdere oxydatie van dehydro-ascorbinezuur resulteert in de vorming van diketo-L-gulonzuur, dat geen vitamine-activiteit bezit.

De oxydatie van vitamine C wordt bevorderd door warmte, zonlicht en door de aanwezigheid van metalen zoals ijzer en koper. Deze laatste stimuleren de ascorbinezuuroxydase, die in planten voorkomen en de oxydatie van vitamine C bevorderen. Zij komen vrij wanneer de wand van de plantencel stuk gaat. Deze enzymen bezitten een optimale activiteit bij een temperatuur tussen 45 en 50°C.

Vitamine C in voedsel is hittegevoelig en wordt gemakkelijk vernietigd door oxydatie. Hierdoor vermindert het gehalte in voedingsmiddelen sterk als gevolg van bijvoorbeeld (langdurig) koken en tijdens het bewaren bij een relatief hoge temperatuur, met name wanneer het voedingsmiddel betreft in gesneden vorm (vergroot contact met zuurstof uit de lucht) (1,2). De belangrijkste bronnen van vitamine C zijn aardappelen, groenten en fruit.

### 14.1.2. Fysiologische betekenis.

Vitamine C is bij een groot aantal stofwisselingsprocessen betrokken. Het werkingsmechanisme van vitamine C in deze processen is nog niet volledig verklaard. Vitamine C is betrokken bij hydroxyleringsreacties zoals de omzetting van proline in hydroxyproline onder invloed van prolinehydroxylase en de hydroxylering van cholesterol in galzuren. Hydroxyproline is een belangrijk bestanddeel van collageen. Een onvoldoende synthese van hydroxyproline zal tot gevolg hebben dat er te weinig collageen beschikbaar is voor de ontwikkeling van compact steunweefsel, waardoor dit atrofisch blijft. Littekenweefsel dat ontstaat na beschadiging van huid of botten zal bij onvoldoende voorziening met vitamine C ook slecht worden gevormd, waardoor de wondgenezing kan worden belemmerd.

Ascorbinezuur reduceert ijzer in zuur milieu van Fe(III) in Fe(II), de absorbeerbare vorm van ijzer. Hierdoor heeft vitamine C naast een rol bij de absorptie van ijzer uit het voedsel ook een rol bij het met name in de lever metaboliseren van het depôtijzer. Verder activeert vitamine C door reductie het vitamine foliumzuur tot de werkzame vorm daarvan, het tetrahydrofoliumzuur. Omdat zowel Fe(II)ionen als tetrahydrofoliumzuur een rol spelen bij de synthese van hemoglobine is vitamine C dus indirect betrokken bij de vorming van erythrocyten (3).

Vitamine C heeft een beschermende werking op verschillende vitamines van het B-complex en op de vitamines A en E. Deze werking berust waarschijnlijk op

## *vitamine C*

de anti-oxydatieve werking van het ascorbinezuur (4). Hoge doseringen zouden echter een negatief effect op de beschikbaarheid van vitamine B<sub>12</sub> hebben, hoewel hierover geen eenduidige mening bestaat (5,6).

Voorts heeft vitamine C een functie bij de synthese van hormonen zoals noradrenaline en corticosteroiden, bij de oxydatieve afbraak van aminozuren zoals fenylalanine, tryptofaan en tyrosine, bij de vorming van mucopolysachariden, het functioneren van leucocyten en het immuunsysteem, in de carnitine-, de cholesterol- en lipidenstofwisseling (7,8,9,10). Ascorbinezuur zou ook van belang zijn voor het goed functioneren van het endocrine systeem en voor het handhaven van de homeostasis (11).

De reducerende en anti-oxydatieve werking van vitamine C biedt mogelijk bescherming tegen het effect van bepaalde carcinogene verbindingen. Op basis van de resultaten van zowel descriptief epidemiologisch en patiënt/controle-onderzoek als van dierexperimenteel en in vitro-onderzoek lijkt vitamine C een beschermende werking op het ontstaan van maagkanker uit te oefenen. Vitamine C voorkomt namelijk de vorming van carcinogene N-nitrosoverbindingen in de maag. De resultaten van dierexperimenteel onderzoek naar de remmende werking van vitamine C op het ontstaan van andere dan maagtumoren zijn niet consistent (12).

### **14.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

De meeste zoogdieren kunnen ascorbinezuur vormen uit glucose. Voor deze dieren is vitamine C is dan ook geen essentiële voedingsstof. De cavia, enkele apensoorten en vleermuizen missen evenals de mens het voor de vorming van ascorbinezuur noodzakelijke enzymstelsel (13). Gezien het belang van vitamine C bij de vorming van steunweefsel zullen de deficiëntieverschijnselen optreden daar waar steunweefsel een belangrijke functie vervult.

#### *Bij dieren.*

Klinische deficiëntieverschijnselen die bij dieren zijn waargenomen zijn bijvoorbeeld diffuse bloedingen in huid en gewrichten, botfracturen, atrofie van de spieren, anemie en voorts minder specifieke verschijnselen zoals geremde groei, verminderde activiteit, gewichtsvermindering en anorexie (14).

#### *Bij de mens.*

De gevolgen van een tekort aan vitamine C in de voeding zijn sinds lang bekend. Met name scheurbuik, een ziekte die het resultaat is van vitamine C deficiëntie, was in het verleden berucht bij bijvoorbeeld bemanningen van zeilschepen op de grote zeeroutes.

De symptomen van scheurbuik zijn afhankelijk van de ernst van het tekort aan vitamine C. De eerste verschijnselen zijn een verminderde excretie van ascorbinezuur en dehydro-ascorbinezuur met de urine, een daling van het gehalte in bloedplasma en leucocyten die wordt gevolgd door onder andere vermindering van het lichaamsgewicht, een verminderde weerstand, slapeloosheid, grote vermoeidheid (zelfs bij lichte inspanning) en reumatische klachten. Meer specifieke deficiëntieverschijnselen van vitamine C bij de mens zijn een vermindering van karakteristieke stofwisselingsfuncties,

zoals de hydroxylering van proline met als gevolg een vertraagde wondgenezing. In een vergevorderd stadium van de ziekte treden tandvlesbloedingen op en onderhuidse en inwendige bloedingen in bijvoorbeeld de gewrichten. De meest karakteristieke deficiëntieverschijnselen bij volwassenen zijn de zogenaamde perifolliculaire bloedingen en bij kinderen onder andere de subperiostale bloedingen. In een nog later stadium van scheurbuik vallen de tanden uit, hetgeen gepaard gaat met een sponsachtige degeneratie van het tandvles. Uiteindelijk zal dit ziekteproces eindigen met de dood (14,15,16,17).

#### 14.1.4. Bepaling van de vitamine C status.

De evaluatie van de vitamine C status heeft voornamelijk plaats op basis van bepalingen van het vitamine C gehalte in plasma, witte bloedcellen en de uitscheiding met de urine (18,19).

In het algemeen wordt aangenomen, dat een vitamine C gehalte in plasma van <11  $\mu\text{mol/l}$  duidt op een ernstig tekort aan vitamine C, terwijl concentraties van 11-17  $\mu\text{mol/l}$  duiden op een marginale vitamine C status. Concentraties van >17  $\mu\text{mol/l}$  plasma geven een adequate vitamine C status aan. Het vitamine C gehalte van de witte bloedcellen (WBC) wordt eveneens als goede parameter van de vitamine C status beschouwd. Er is sprake van een tekort bij een gehalte van <8 mg/100 g WBC, van een marginale status bij 8-15 mg/100 g WBC en van een adequate voorziening bij een gehalte van >15 mg/100 g WBC.

Het vitamine C gehalte in plasma correleert voor een belangrijk deel met de vitamine C inneming. De gecombineerde bepaling van het vitamine C gehalte in plasma en in witte bloedcellen kan als een min of meer functionele parameter voor het vaststellen van de vitamine C status worden beschouwd (18).

De uitscheiding van vitamine C met de urine geeft onvoldoende informatie over de vitamine C status en is meer een afspiegeling van de recente vitamine C inneming.

## 14.2. VITAMINE C BEHOEFTE

### 14.2.1. Volwassenen.

De behoefte aan vitamine C is tot op dit moment voornamelijk vastgesteld op basis van parameters, die in verband staan met de vitamine C voorziening en niet met parameters, die in verband gebracht kunnen worden met biochemische en fysiologische functies van vitamine C. Onderzoeken naar verbanden tussen parameters voor het biochemische functioneren (bijvoorbeeld de histaminespiegel in het bloed) en de vitamine C voorziening zijn schaars (20).

Voor het vaststellen van de vitamine C behoefte worden in verschillende landen verschillende uitgangspunten gehanteerd. Deze uitgangspunten zijn (21):

- \* De minimale hoeveelheid noodzakelijk om deficiëntieverschijnselen te voorkomen en eventueel te genezen (scheurbuikpreventie).
- \* De hoeveelheid die het lichaam per dag omzet (metabool verbruik).

## vitamine C

- \* De hoeveelheid noodzakelijk om een adequate voorraad in het lichaam te handhaven (weefselverzadiging).

### *Scheurbuikpreventie.*

Als belangrijkste onderzoeken kunnen in dit verband worden genoemd het *Sheffield experiment on the vitamin C requirements of human adults* en de *Iowa Study* (22,23,24,25). De resultaten van het *Sheffield-onderzoek* geven aan dat een dagelijkse hoeveelheid van 10 mg ascorbinezuur voldoende is om verschijnselen van scheurbuik te voorkomen of te genezen. Bij drie proefpersonen in het *Iowa-onderzoek* bleek 6,5 mg vitamine C per dag voldoende om verschijnselen van vitamine C deficiëntie te genezen (23,24). De deficiëntieverschijnselen die aan het einde van de depletiefase in dit onderzoek werden waargenomen, betroffen onder andere ontstoken folliculi, capillaire huidbloedingen, hyperkeratose en veranderingen van het tandvlees. In sommige gevallen trad oedeem en benauwdheid op. De tijdsduur waarbinnen deze verschijnselen optraden, varieerde afhankelijk van de symptomen van 30-100 dagen (25).

De klinische deficiëntieverschijnselen traden op wanneer de vitamine C gehalten in het plasma en in totaalbloed daalden tot niveaus  $<11$   $\mu\text{mol/l}$ , respectievelijk  $<17$   $\mu\text{mol/l}$  (14). De metabool actieve lichaamsvoorraad zou dan minder dan 300 mg vitamine C bedragen (23,24).

### *Metabool verbruik.*

Door de groep van Kallner is op basis van onderzoekgegevens een mathematisch model voor de vitamine C stofwisseling ontwikkeld. Dit model gaat uit van een lichaamsvoorraad die over drie compartimenten is verdeeld (26). Er is een centraal compartiment waarin vitamine C wordt geabsorbeerd en van waaruit het wordt uitgescheiden met de urine zonder aan het metabolisme te hebben deelgenomen. Daarnaast zijn er twee andere compartimenten, die in evenwicht zijn met het centrale compartiment. In één van deze compartimenten, het metabool actieve compartiment, vindt de stofwisseling plaats. Het andere compartiment staat voor een min of meer inerte lichaamsvoorraad.

Verschillende onderzoekers komen tot de conclusie dat de gemiddelde metabool actieve lichaamsvoorraad aan vitamine C 1500 mg (20 mg/kg lichaamsgewicht) bedraagt (23,24,25,26). Er wordt echter op gewezen, dat de in deze onderzoeken gekozen onderzoeksmethode alleen de omvang van de uitwisselbare lichaamsvoorraad bepaalt (27). Berekend is dat de totale lichaamsvoorraad minimaal 5000 mg zou bedragen (16).

De groep van Kallner heeft getracht de vitamine C behoefte vast te stellen aan de hand van de hoeveelheid vitamine C die het lichaam verbruikt en uitscheidt (de vitamine C turn-over) in een situatie waarbij de uitwisselbare lichaamsvoorraad van 1500 mg constant blijft (26,27). De totale vitamine C turn-over is opgebouwd uit de renale turn-over, die de turn-over van het centrale compartiment weergeeft en de metabole turn-over, die is gekoppeld aan het metabool actieve deel van de lichaamsvoorraad. De totale vitamine C turn-over werd vastgesteld op 60 mg/dag met een standaarddeviatie van ongeveer 14 mg vitamine C/dag. De renale turn-over blijft ongeveer constant (10-20 mg/dag) tot een innemingsniveau waarbij het vitamine C gehalte van het plasma een waarde van 40-50  $\mu\text{mol/l}$  bereikt. Hierboven neemt

de renale turn-over sterk toe, wat aangeeft dat de tubulaire reabsorptie een verzadigingsniveau heeft bereikt. De metabole turn-over bereikt een verzadigingswaarde bij een niveau van 40-50 mg/dag. Deze metabole turn-over wordt bereikt bij een totale turn-over van 60 mg/dag en een vitamine C niveau in het plasma van 45-50 mcmol/l.

Tijdens de depletie- en repletie-onderzoeken van het Iowa-onderzoek werd gemeten dat per dag  $2,9 \pm 0,6\%$  van de uitwisselbare lichaamsvoorraad wordt omgezet (23,24,25). De interindividuele variatie bedroeg 2,2-4,1%. Wanneer wordt uitgegaan van een uitwisselbare lichaamsvoorraad van 1500 mg, betekent dit, dat een dagelijkse hoeveelheid van 45 mg vitamine C (spreiding 34-62 mg) wordt omgezet. Kallner et al wijzen er echter op, dat in het Iowa-onderzoek de bepaling van de turn-over heeft plaatsgevonden tijdens de depletiefase waardoor de turn-over te laag geschat zou zijn (27). Voorts werd in het eerste deelonderzoek het voor de meting van de turn-over gebruikte isotoop toegediend op dag 23 en in het tweede deelonderzoek op dag 7 van de depletieperiode (23,24). Daarbij werd een gemiddelde turn-over gemeten van respectievelijk 2,45 en 3,24%. Uit deze gegevens is een initiële turn-over af te leiden van ca. 3,6%. Dit zou betekenen dat niet 45 maar 54 mg vitamine C per dag nodig is om de uitwisselbare lichaamsvoorraad op een niveau van 1500 mg te handhaven.

#### *Weefselverzadiging.*

Weefselverzadiging treedt op bij vitamine C niveaus in het plasma van  $> 40$  mcmol/l. Dit niveau komt overeen met het vitamine C gehalte van het plasma, waarbij de renale turn-over in het onderzoek van de groep van Kallner een constante waarde bereikt (26). Om dit plasma vitamine C gehalte van ca. 40 mcg/l te bewerkstelligen is een vitamine C inneming van 65-70 mg/dag nodig (25,28,29).

### **14.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.**

Bij zuigelingen bleek een vitamine C inneming van 7-12 mg/dag uit flesvoeding en van 7 mg/dag uit moedermelk voldoende om tegen scorbutische afwijkingen te beschermen (30). Bij pasgeborenen, in het bijzonder bij prematuren, kan de vitamine C behoefte tijdens de eerste levensweek hoger zijn als gevolg van een verhoogd tyrosinemetabolisme (21). Op basis van het lichaamsgewicht lijkt de vitamine C behoefte bij kinderen hoger te zijn dan bij volwassenen (21,29). De turn-over van vitamine C is waarschijnlijk het hoogst gedurende de puberteit.

### **14.2.3. Zwangerschap en lactatie.**

Gedurende de zwangerschap daalt het vitamine C gehalte van het plasma (31,32,33). Of dit een fysiologisch gevolg is van de zwangerschap of dat het duidt op een verhoogde behoefte tijdens de zwangerschap is onzeker (34). Onder invloed van een verhoogde vitamine C inneming kan deze daling worden voorkomen (31,33). Naast een daling van het vitamine C gehalte van het plasma is ook een daling van het vitamine C gehalte in leucocyten in met name het tweede trimester van de zwangerschap waargenomen (35). Deze daling moet waarschijnlijk worden toege-

## *vitamine C*

schreven aan een leucocytosis, omdat het totale leucocytair vitamine C gehalte in het bloed onveranderd was gebleven.

Hoewel de beschikbare informatie beperkt is, wordt door de National Research Council in de Verenigde Staten aangenomen dat gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap de vitamine C behoefte met 20 mg/dag is verhoogd (36).

Het vitamine C gehalte van moedermelk varieert met de vitamine C inneming van 30 tot 80 mg/l (37,38). Uitgaande van een moedermelkproduktie van 800 ml/dag betekent dit een uitscheiding met de moedermelk van 24-64 mg vitamine C/dag.

### **14.2.4. Biologische beschikbaarheid.**

De mate van absorptie van vitamine C uit de voeding is afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid. Bij een innemingsniveau van 90 tot 180 mg per dag, verdeeld over de dag ingenomen in hoeveelheden van 30 mg per keer, blijkt dat vitamine C met een efficiëntie van 80-90% wordt geabsorbeerd (39). Waargenomen is dat bij hoeveelheden van 1,5 tot 12 gram per dag het absorptiepercentage afneemt van respectievelijk 50 tot 16%. Op basis van deze waarnemingen is berekend dat van een éénmalige dagelijkse dosis van 180 mg vitamine C ca. 70% wordt geabsorbeerd (40).

### **14.2.5. Andere factoren die de behoefte aan vitamine C beïnvloeden.**

Er zijn aanwijzingen dat leeftijd, geslacht, roken en het gebruik van hormonale anticonceptiva de vitamine C behoefte beïnvloeden.

#### *Leeftijd en geslacht.*

Er blijkt een verband te bestaan tussen de vitamine C concentratie in het lichaam en de leeftijd, in die zin dat bij oudere mensen lagere waarden worden gevonden. Met het ouder worden wordt onder andere een daling van het vitamine C gehalte in de leucocyten en in het bloedplasma waargenomen (8,41). Deze daling lijkt bij vrouwen te beginnen aan het einde van de vruchtbare periode. In verband hiermee is wel gesuggereerd dat er een relatie zou bestaan tussen de vitamine C stofwisseling en (geslachts)hormonen (42). Er is voorts waarschijnlijk sprake van een fysiologisch verschil in de stofwisseling tussen beide geslachten en in de distributie over het lichaam of in de retentie van vitamine C (21,43).

#### *Roken.*

Bekend is dat roken de vitamine C status nadelig beïnvloedt. Roken zou de absorptie van vitamine C beïnvloeden of de stofwisseling veranderen. Er zou een direct verband bestaan tussen het aantal gerookte sigaretten per dag en het niveau van de vitamine C parameters (44). Bij mannen die meer dan 20 sigaretten per dag rookten is een vitamine C turn-over waargenomen van 90 mg/dag; dit is 30 mg/dag hoger dan werd waargenomen bij niet-rokers (45).



*Hormonale anticonceptiva.*

Vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, vertonen significant lagere vitamine C waarden in plasma en leucocyten dan controlepersonen (34,46,47). Deze lagere waarden kunnen waarschijnlijk niet worden toegeschreven aan een verhoogde uitscheiding van vitamine C met de urine (48). Gesuggereerd wordt dat de veranderingen in de vitamine C parameters als gevolg van het gebruik van hormonale anticonceptiva moeten worden toegeschreven aan een functie van vitamine C bij de synthese van steroïdhormonen en/of aan een veranderde verdeling van vitamine C over het lichaam (49).

**14.2.6. Toxiciteit.**

Mogelijke nadelige effecten als gevolg van de inneming van hoge doses vitamine C krijgen in de literatuur relatief veel aandacht (50,51,52). Dit als gevolg van het feit dat in de orthomoleculaire geneeskunde doseringen van 5-10 g vitamine C per dag worden toegepast met als doel het voorkòmen of genezen van verkoudheid, kanker en hart-en vaatziekten.

Als nadelige effecten verbonden aan de inneming van deze megadoses vitamine C worden onder andere genoemd:

- \* Een verhoogde oxaalzuuruitscheiding met de urine met als gevolg een verhoogde kans op het ontstaan van nierstenen bij daarvoor gevoelige personen.
- \* Meer in het algemeen een verhoogde vorming van afbraak- en stofwisselingsproducten, zowel van vitamine C in het maagdarmkanaal dat nog niet is geabsorbeerd als van geabsorbeerd vitamine C.
- \* Verhoging van de toxiciteit van metalen als gevolg van een toegenomen absorptie van bepaalde metalen onder invloed van de grotere hoeveelheden vitamine C.
- \* Een conditionerend effect, waardoor bij het beëindigen van een therapie met een megadosis vitamine C de kans op het ontstaan van deficiëntieverschijnselen bij inneming van een normale hoeveelheid vitamine C aanwezig zou zijn. Een dergelijk effect is overigens in onderzoek met cavia's nooit waargenomen.
- \* Een remmend effect op de absorptie van koper.

Door het ontbreken van resultaten uit gecontroleerd onderzoek bestaat er nog veel onduidelijkheid over de betekenis van de hier genoemde en andere mogelijke nadelige effecten van megadoses vitamine C (8,14,53,54). In het algemeen wordt een inneming tot 10 g/dag veilig geacht (53).

**14.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

**14.3.1. Inleiding.**

Het is aannemelijk dat voor het optimaal laten verlopen van stofwisselingsprocessen waarbij vitamine C is betrokken het niveau van de vitamine C voorziening hoger moet liggen dan het niveau waarmee klinische deficiëntieverschijnselen worden voorkomen. Daar de optimale weefselconcentraties van vitamine C voor deze stofwisselingsprocessen niet bekend zijn, heeft de commissie uit veiligheidsoverwegingen

## *vitamine C*

gekozen voor het op een constant niveau houden van de uitwisselbare lichaamsvoorraad als criterium voor het vaststellen van de vitamine C behoefte.

### **14.3.2. Minimumbehoefte.**

Op basis van de resultaten van de in §14.2.1. beschreven onderzoeken naar de turn-over van vitamine C kan voor volwassenen worden gesteld dat de hoeveelheid die noodzakelijk is om de uitwisselbare lichaamsvoorraad op een gemiddeld niveau van 1500 mg te handhaven tussen de 45 en 60 mg vitamine C/dag ligt (23,24,25,26). De biologische beschikbaarheid voor hoeveelheden lager dan 180 mg vitamine C/dag bedraagt 80-90% (zie §14.2.4.). Dit betekent dat de minimumbehoefte voor volwassenen zou liggen tussen 50 en 65 mg vitamine C/dag.

Voor kinderen, adolescenten en zwangeren is het door het ontbreken van voldoende informatie niet mogelijk een minimumbehoefte op te geven.

### **14.3.3. Adequaar niveau van inneming.**

#### *Volwassenen.*

Er zijn voldoende gegevens om het adequate niveau van inneming met behulp van de interindividuele variatie af te leiden uit de minimumbehoefte.

Op basis van de gegevens van het Iowa-onderzoek kan uitgaande van een minimumbehoefte van 50 mg en een standaarddeviatie van 9 mg het adequate niveau van inneming worden berekend op 68 mg/dag. Op grond van de gegevens van de groep van Kallner zou het adequate niveau van inneming  $65 + (2 \times 14) = 93$  mg/dag bedragen. Omdat bij een vitamine C inneming van 65-70 mg/dag weefselverzadiging optreedt, acht de commissie het aannemelijk dat het adequate niveau van inneming in deze orde van grootte zal liggen. Dit zou er op duiden dat de benaderingswijze van de groep van Kallner tot een te hoge schatting van het adequate niveau van inneming leidt. Het adequate niveau van inneming wordt daarom op 70 mg/dag gesteld.

#### *Zuigelingen.*

Op basis van de gemiddelde hoeveelheid vitamine C die zuigelingen met de moedermelk innemen, wordt aangenomen dat het adequate niveau van inneming van deze groep 35 mg per dag bedraagt.

#### *Kinderen/adolescenten.*

Uit de adequate niveaus van inneming voor zuigelingen en volwassenen kan via lineaire interpolatie worden afgeleid dat het adequate niveau van inneming voor deze groep met de leeftijd zal toenemen van 40 tot 70 mg vitamine C/dag, waarbij rekening moet worden gehouden met een relatief hoge behoefte tijdens de puberteit.

#### *Zwangeren.*

Overeenkomstig de door de National Research Council in de Verenigde Staten gehanteerde aanbevelingen wordt het adequate niveau van inneming van zwangeren 20 mg/dag hoger gesteld dan dat van niet-zwangeren (36).

**Zogenden.**

Er van uitgaande dat moedermelk 35 mg/dag levert, wordt de vitamine C behoefte tijdens de lactatieperiode 40 mg/dag hoger gesteld dan die van niet-zogenden. Hierbij is uitgegaan van een beschikbaarheid van 80-90%.

In tabel 14.1 is een overzicht gegeven van het adequate niveau van inneming voor de verschillende leeftijdscategorieën.

**Tabel 14.1. Adequaat niveau van inneming voor vitamine C per dag.**

categorie/ leeftijd jr	mg
zuigelingen	
0-½	35 <sup>1)</sup>
½-1	35
jongens	
1-4	40
4-7	45
7-10	50
10-13	55
13-16	65
16-19	70
meisjes	
1-4	40
4-7	45
7-10	50
10-13	55
13-16	65
16-19	65
mannen	
19-22	70
22-50	70
50-65	70
>65	70
vrouwen	
19-22	70
22-50	70
50-65	70
>65	70
zwangeren	+20
zogenden	+40

1) Dit komt overeen met 7 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

**14.4. LITERATUUR**

- Weits J. Enkele factoren die invloed uitoefenen op de voedingswaarde van voedsel, bereid op grootkeukenschaal. *Voeding* 1963; 24: 512-21.
- Harris RS, Karmas E. Nutritional evaluation of food processing. Westport: Avi Publishing, 1975.
- Hallberg L. Effect of vitamin C on the bioavailability of iron from food. In: Counsell JN, Hornig DH, eds. *Vitamin C (Ascorbic acid)*. London: Applied Science Publishers, 1982; 49-62.
- Moran JR, Greene HL. The B vitamins and vitamin C in human nutrition. II. Conditional B vitamins and vitamin C. *Am J Dis Child* 1979; 133: 308-14.
- Herbert V, Jacob E. Destruction of vitamin B<sub>12</sub> by ascorbic acid. *J Am Med Ass* 1974; 230: 241-2.
- Newmark HL, et al. Stability of vitamin B<sub>12</sub> in the presence of ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 645-9.
- Bates CJ. The function and metabolism of vitamin C in man. In: Counsell JN, Hornig DH, eds. *Vitamin C (Ascorbic acid)*. London: Applied Science Publishers, 1982; 1-22.
- Hughes RE. Recommended daily amounts and biochemical roles - The vitamin C, carnitine, fatigue relationship. In: Counsell JN, Hornig DH, eds. *Vitamin C (Ascorbic acid)*. London: Applied Science Publishers, 1982; 75-86.
- Ginter E, Bobek P. The influence of vitamin C on lipid metabolism. In: Counsell JN, Hornig DH, eds. *Vitamin C (Ascorbic acid)*. London: Applied Science Publishers, 1982; 299-348.
- Anonim. Vitamin C and plasmacholesterol. *The Lancet* 1984; ii: 907.
- Levine M, Morita K. Ascorbic acid in endocrine systems. *Vit Horm* 1985; 42: 1-64.
- Voedingsraad. Factoren in de voeding en het ontstaan van kanker. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1986.
- Chatterjee IB. Evolution and the biosynthesis of ascorbic acid. *Science* 1973; 182: 1271-2.
- Hodges RE. Vitamin C. In: Alfin Slater RB, Kritchevsky D, eds. *Human Nutrition, a comprehensive treatise; 3B-Nutrition and the adult: Micronutrients*. New York: Plenum Press, 1980; 73-96.
- Brin M. Marginal vitamin C deficiency and human health. In: Counsell JN, Hornig DH, eds. *Vitamin C (Ascorbic acid)*. London: Applied Science Publishers, 1982; 359-76.
- Ginter E. Chronic marginal vitamin C deficiency: biochemistry and pathophysiology. *Wld Rev Nutr Diet* 1979; 33: 104-41.
- Woodruff CW. Ascorbic acid - Scurvy. *Progr Food Nutr Sc* 1975; 1: 493-506.
- Schorah CJ. Vitamin C status in population groups. In: Counsell JN, Hornig DH, eds. *Vitamin C (Ascorbic acid)*. London: Applied Science Publishers, 1981; 167-98.
- Sauberlich HE, et al. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1976; 17-24.
- Clementson CAB. Histamine and ascorbic acid in human blood. *J Nutr* 1980; 110: 662-3.
- Irwin MI, Hutchins BK. A conspectus of research on vitamin C requirements of man. *J Nutr* 1976; 106: 821-79.
- Bartley W. Vitamin C requirements of human adults. Med. Research Council, Special Rep. Ser. No. 280. London: HMSO, 1953.
- Baker EM, et al. Metabolism of ascorbic-<sup>14</sup>C acid in experimental human scurvy. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 549-58.

## vitamine C

24. Baker EM, et al. Metabolism of <sup>14</sup>C- and <sup>3</sup>H-labeled L-ascorbic acid in human scurvy. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 444-54.
25. Hodges RE, et al. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 432-43.
26. Kallner A, et al. Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 530-9.
27. Kallner A, et al. Kinetics of ascorbic acid in humans. In: Seib PA, Tolbert BM, eds. *Ascorbic acid: chemistry, metabolism and uses. Advances in Chemistry Series* 1982; 200: 335-48.
28. Sauberlich HE. Vitamin C status: methods and findings. *Ann NY Acad Sci* 1975; 258: 438-50.
29. Ritchey SJ. Metabolic patterns in preadolescent children. XV. Ascorbic acid intake, urinary excretion and serum concentration. *Am J Clin Nutr* 1965; 17: 78-82.
30. FAO/WHO. Requirement of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B<sub>12</sub>, folate and iron. *WHO Techn Rep Series* 452. Geneva: WHO, 1970; 25-30.
31. Martin MP, et al. The Vanderbilt cooperative study of maternal and infant nutrition. X. Ascorbic acid. *J Nutr* 1957; 62: 201-24.
32. Morse EH, et al. Comparison of the nutritional status of pregnant adolescents with adult pregnant women. I. Biochemical Findings. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 1000-13.
33. Vobecky JS, et al. Vitamin C and outcome of pregnancy. *The Lancet* 1974; i: 630.
34. McLeroy VJ, Schendel HE. Influence of oral contraceptives on ascorbic acid concentrations in healthy, sexually mature women. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 191-6.
35. Schorah CJ, et al. Leucocyte ascorbic acid and pregnancy. *Br J Nutr* 1978; 39: 139-49.
36. National Research Council. Recommended dietary allowances. Washington: National Academy of Sciences, 1980.
37. Olson JA, Hodges RE. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 693-703.
38. Thomas RM, et al. The effects of vitamin C, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub> supplementation on the breast milk and maternal status of well-nourished women. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1679-85.
39. Kallner A, et al. On the absorption of ascorbic acid in man. *Int J Vit Nutr Res* 1977; 47: 383-8.
40. Kübler W, Gehler J. Zur Kinetik der enteralen Ascorbinsäure-Resorption (Ein Beitrag zur Berechnung nicht dosisproportionaler Resorptionsvorgänge). *Int J Vit Nutr Res* 1970; 40: 442-53.
41. Cheng L, et al. Vitamin C and the elderly. *CRC Handbook of Nutrition in the Aged*. 1985; 157-85.
42. Dobbs ML. Sex as factor in blood levels of ascorbic acid. *J Am Diet Ass* 1969; 32-3.
43. Garry PJ, et al. Nutritional status in a healthy elderly population: Vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 332-9.
44. Keith RE, Mossholder SB. Ascorbic acid status of smoking and nonsmoking adolescent females. *Int J Vit Nutr Res* 1986; 56: 363-6.
45. Kallner AB, et al. On the requirements of ascorbic acid in man, steady state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1347-55.
46. Rivers JM, Devine MM. Plasma ascorbic acid concentrations and oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 684-9.
47. Briggs M, Briggs M. Endocrine effects on serum vitamin B<sub>12</sub>. *The Lancet* 1972; ii: 1037.
48. Weininger J, King JC. Effect of oral contraceptive agents on ascorbic acid metabolism in the rhesus monkey. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1408-16.
49. Ahrens RA. Ascorbic acid and oral contraceptive agent use. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 329.
50. Hanck A, Ritzel G. Re-evaluation of vitamin C. *Int J Vit Nutr Res* 1977; 16.
51. Hanck A, Ritzel G. Vitamin C: Recent advances and aspects in virus diseases, cancer in lipid metabolism. *Int J Vit Nutr Res* 1979; 19.
52. Hanck A. Vitamin C: New clinical applications in immunology, lipid metabolism and cancer. *Int J Vit Nutr Res* 1982; 23.
53. Hornig DH, Moser U. The safety of high vitamin C intakes in man. In: Counsell JN, Hornig DH, eds. *Vitamin C (Ascorbic acid)*. London: Applied Science Publishers, 1982; 225-48.
54. Norkus EP, Rosso P. Effects of maternal intake of ascorbic acid on the postnatal metabolism of this vitamin in the Guinea pig. *J Nutr* 1981; 111: 624-30.

# 15. IJzer

<b>15.1. INLEIDING</b>	179
15.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	179
15.1.2. Fysiologische betekenis	179
15.1.3. Deficiëntieverschijnselen	180
15.1.4. Bepaling van de ijzerstatus	181
<b>15.2. IJZERBEHOEFTE</b>	181
15.2.1. Volwassenen	181
15.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	183
15.2.3. Zwangerschap en lactatie	185
15.2.4. Biologische beschikbaarheid	186
15.2.5. Toxiciteit	188
<b>15.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	189
15.3.1. Inleiding	189
15.3.2. Minimumbehoefte	192
15.3.3. Adequaat niveau van inneming	192
<b>15.4. LITERATUUR</b>	192

*ijzer*

## 15.1. INLEIDING

### 15.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Het element ijzer (atoommassa 55,8) kan in verbindingen als Fe(II) of als Fe(III) voorkomen en vormt gemakkelijk complexen. In het lichaam is het een bestanddeel van hemoglobine, myoglobine en een aantal enzymen. In de voeding komt ijzer in twee vormen voor, namelijk als het haem-ijzer (met name hemoglobine en myoglobine) en als non-haem-ijzer. In de haemvorm is ijzer gestabiliseerd als Fe(II). Als non-haem-ijzer is het vrijwel altijd in de Fe(III)-vorm aanwezig.

In de Nederlandse voeding is ijzer voor gemiddeld 10-40% in de vorm van haem-ijzer aanwezig en dus voor 60-90% in de vorm van non-haem-ijzer. Deze verhouding is afhankelijk van de samenstelling van de voeding. Enkele belangrijke bronnen van ijzer in de voeding in Nederland zijn vlees en vleeswaren, brood en graanproducten, aardappelen en groente. Hierbij moet worden opgemerkt dat de beschikbaarheid van ijzer per voedingsmiddel sterk verschilt (zie §15.2.4.).

### 15.1.2. Fysiologische betekenis.

De totale hoeveelheid ijzer in het lichaam bedraagt bij de gezonde volwassene ongeveer 4 g (zie tabel 15.1). Functioneel ijzer is voor een belangrijk deel aanwezig in de vorm van de haem-eiwitten hemoglobine (in erythrocyten) en myoglobine (in spierweefsel). Deze eiwitten zijn betrokken bij de zuurstofvoorziening. Hiernaast is ijzer aanwezig in cytochromen, die betrokken zijn bij de oxydatieve fosforylering. Voorts komt ijzer voor in andere enzymen, die bij oxydatiereacties zijn betrokken zoals xanthine-oxydase.

Het ijzer uit de voeding wordt in het lichaam voor een belangrijk gedeelte in het duodenum en jejunum geabsorbeerd. De vorm waarin non-haem- en haem-ijzer worden geabsorbeerd verschilt echter. Non-haem-ijzer wordt geabsorbeerd als Fe(II); haem-ijzer wordt als zodanig geabsorbeerd waarna in de epitheelcellen van de darmwand afsplitsing van het ijzer plaats vindt.

Tabel 15.1. Verdeling van ijzer in het lichaam.

	mg	%
hemoglobine	2500	67
voorraad <sup>1)</sup>	1000	27
myoglobine	130	3,5
plasma	80	2,2
enzymen/cytochromen	8	0,2
transport (transferrine)	4	0,08

1) Ferritine en hemosiderine.

Bron: (60)

De ijzerabsorptie wordt beïnvloed door fysiologische factoren en door de samenstelling van de voeding. Deze factoren worden besproken in §15.2.4.

Ijzer wordt in het lichaam via het bloed (plasma) getransporteerd als transferrine. Het wordt aan de weefsels afgestaan via interactie van het transferrine met specifieke receptoren op de celmembraan. Het aantal receptoren is waarschijnlijk bepalend voor de hoeveelheid ijzer die aan een weefsel wordt afgestaan (1).

Opslag van ijzer in de weefsels vindt plaats in de vorm van ferritine en hemosiderine. Het ferritinegehalte van het bloed bij gezonde personen weerspiegelt globaal

## *ijzer*

de hoeveelheid reserve-ijzer in het lichaam die in het vervolg zal worden aangeduid als lichaamsvoorraad. Hemosiderine is in tegenstelling tot ferritine niet in water oplosbaar en ontstaat bij een sterk verhoogde ijzerafzetting als conglomeraat van ferritinemoleculen.

De belangrijkste regulering van de ijzerstatus vindt plaats via een invloed op de intestinale absorptie. In tegenstelling tot bij de meeste andere voedingsstoffen vindt er geen fysiologische regulering van de ijzerbalans plaats via een aangepaste excretie.

### **15.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

#### *Bij dieren.*

Bij een ijzertekort zijn in verschillende organen nadelige effecten waargenomen. Bij zwangere ratten met een ijzerdeficiëntie wordt de ontwikkeling van de foetus geheel of gedeeltelijk geremd. Bij volwassen ratten met een ijzerdeficiëntie zijn de volgende afwijkingen geconstateerd:

- \* Een verminderde spierfunctie (2,3).
- \* Een afname van de activiteit van cytochroom c, cytochroomoxydase en succinaatdehydrogenase in sommige organen (4,5).
- \* Storingen in het regelmechanisme van de lichaamstemperatuur met name bij een lage omgevingstemperatuur, vermoedelijk als gevolg van veranderingen in de tri-jood-thyroninestofwisseling (6).
- \* Biochemische veranderingen in de hersenen, die soms leiden tot gedragsstoornissen (7,8).

Verscheidene elementen, zoals de zware metalen lood en cadmium worden op dezelfde wijze geabsorbeerd als ijzer. Bij ijzerdeficiëntie worden deze verbindingen in verhoogde hoeveelheden geabsorbeerd, hetgeen consequenties kan hebben voor de belasting ermee (9,10). Bij de rat is waargenomen dat ijzerdeficiëntie een negatieve invloed heeft op het immuunsysteem (11).

#### *Bij de mens.*

Een ijzerdeficiëntie leidt uiteindelijk tot anemie. Klinische symptomen treden op wanneer bij normale circulatie onvoldoende zuurstof kan worden getransporteerd om in de behoefte van het lichaam te voorzien. De behoefte aan zuurstof is afhankelijk van de mate van lichamelijke activiteit. Daar anemie zich in het algemeen langzaam ontwikkelt, kan het voorkomen dat de lichamelijke activiteit daarbij ongemerkt wordt aanpast. De klinische symptomen treden dan pas op in een gevorderd stadium van anemie. Bij onbehandelde anemie ontstaat atrofie van het maagslijmvlies en vermindert de maagzuurproductie, waardoor de ijzerabsorptie nog verder afneemt. Het is niet duidelijk of ernstige anemie als gevolg van een ijzertekort ook tot malabsorptie van andere voedingsstoffen leidt (4).

Het is bekend dat ernstige anemie het vermogen tot lichamelijke inspanning verkleint. Minder duidelijk is in hoeverre mildere vormen van anemie het lichamelijke prestatievermogen negatief beïnvloeden (12,13,14).



Een ijzerdeficiëntie tast bij de mens verschillende onderdelen van het immuunsysteem aan. De verminderde immuunrespons treedt op zowel bij aan-als afwezigheid van anemie en kan door ijzersuppletie worden hersteld (15).

Door Mevissen-Verhage is de toevoeging van ijzer aan de voeding van zuigelingen tot 4 maanden ter discussie gesteld (16). Deze onderzoekster nam bij de zuigelingen een duidelijke invloed waar van de toevoeging van ijzer op de darmflora. Bij zuigelingen die werden gevoed met volledige zuigelingenvoeding zonder ijzersuppletie was de kolonisatie-resistentie in de darm ten opzichte van colibacteriën duidelijk toegenomen.

#### 15.1.4. Bepaling van de ijzerstatus.

Voor de bepaling van de ijzerstatus worden de volgende parameters gebruikt: hemoglobinegehalte, serumferritinegehalte, transferrineverzadigingspercentage (serumijzergehalte/serumtransferrinegehalte) en het gehalte aan vrij protoporphyrine in de erythrocyten.

Bij een ijzertekort bij de mens worden drie stadia onderscheiden (17). Het eerste stadium van ijzerdepletie (dit is de situatie waarin de lichaamsvoorraad exclusief hemoglobine minder dan 100 mg bedraagt) wordt gekenmerkt door een serumferritinegehalte van minder dan 12 mcg/l. In het volgende stadium (subklinische ijzerdeficiëntie) raakt de lichaamsvoorraad uitgeput en komt er minder ijzer ter beschikking van de weefsels: het transferrineverzadigingspercentage daalt en/of het gehalte aan vrij protoporphyrine in de erythrocyten neemt toe. In het laatste stadium daalt ook het hemoglobinegehalte en is er sprake van anemie.

## 15.2. IJZERBEHOEFTE

### 15.2.1. Volwassenen.

#### *Balansonderzoek.*

Uit de resultaten van balansonderzoeken kan worden afgeleid dat een inneming van minstens 10 mg ijzer/dag bij mannen en van minstens 14 mg bij pre-menopauzale vrouwen voldoende zou zijn voor het handhaven van de ijzerbalans (voor een overzicht zie (18)). Bij deze onderzoeken moeten echter een aantal kanttekeningen worden geplaatst. Allereerst was het aantal proefpersonen dat bij deze onderzoeken was betrokken betrekkelijk gering. Voorts zijn verliezen via huid, haar, nagels en zweet meestal niet meegerekend. Een nadeel van de balansonderzoeken waarbij geen gebruik is gemaakt van isotopen is dat de werkelijke beschikbaarheid van de voedingsstof uit de proefvoedingen niet uit de resultaten kan worden afgeleid, terwijl de beschikbaarheid juist bij ijzer van zeer grote invloed is op de hoeveelheid ijzer die wordt opgenomen. Tenslotte zijn onderzoeken naar de ijzerbalans niet nauwkeurig, omdat de ijzerretentie, die absoluut gezien klein is, wordt berekend als het verschil tussen het gehalte in voedsel en dat in de feces, die beide absoluut gezien groot zijn. Geringe analysefouten en gebrekkige fecesverzameling leiden al snel tot grote fouten bij de berekening van de retentie.

## ijzer

### Ijzerturnover.

De ijzerturnover geeft het percentage ijzer weer dat dagelijks verloren gaat. Dit percentage wordt bepaald met behulp van radioactief gemerkt ijzer. Aan de hand van dit percentage en een schatting van de hoeveelheid uitwisselbaar ijzer in het lichaam (de ijzervoorraad van het lichaam) wordt de totale hoeveelheid ijzer vastgesteld die dagelijks verloren gaat. De resultaten van de belangrijkste onderzoeken naar de ijzerturnover worden vermeld in tabel 15.2. Uit deze tabel blijkt dat de waarden die zijn verkregen met de whole body counting ca. 20-25% hoger zijn dan die welke zijn verkregen met de bepaling van de afname van de radioactiviteit in de erythrocyten van radioactief gemerkt ijzer. Dit verschil is voor het grootste deel toe te schrijven aan een verschil in de schatting van de ijzervoorraad van het lichaam: 55 respectievelijk 41 mg/kg lichaamsgewicht voor mannen en 45 respectievelijk 36 mg/kg lichaamsgewicht voor vrouwen. Volgens de resultaten van deze onderzoeken zou het ijzerverlies bij mannen en post-menopauzale vrouwen gemiddeld 0,45-1,8 mg/dag bedragen en bij pre-menopauzale vrouwen 0,5-3,5 mg/dag.

Tabel 15.2. Ijzerturnoveronderzoeken bij niet-anemische personen.

deelnemers	n	aantal onderz.	duur weken	methode <sup>1)</sup>	ijzerverlies mg/dag		ref.
					spreiding individuele waarden	spreiding gemiddelden per onderzoek	
mannen	31	4	25-55	A	0,20-3,80	0,89-1,22	(18)
mannen	6	1	184-216	B	-	0,61±0,08	(61)
mannen	12	1	68-216	C	0,63-1,63	0,95±0,30	(62)
mannen <sup>2)</sup>	12	1	68-216	C	0,49-1,47	0,90±0,31	(62)
post-menopauzale vrouwen	7	2	12-39	A	0,45-1,80	-	(18)
post-menopauzale vrouwen	12	1	216	B	-	0,64±0,05	(61)
pre-menopauzale vrouwen	27	2	7-55	A	0,50-3,50	-	(18)
pre-menopauzale vrouwen	6	1	184	B	-	1,22±0,11	(61)

n = aantal proefpersonen.

1) A: whole body counting; B: red blood cell counting; C: red blood cell radioactivity.

2) Mestizen.

### Factoriële methode.

Bij de bepaling van de ijzerbehoefte met behulp van de de factoriële methode worden de verliezen met feces, urine, zweet, huid, haar, nagels en menstruatie die via de voeding moeten worden gecompenseerd, gesommeerd. Bij deze methode wordt echter geen rekening gehouden met de mogelijkheid dat een groot verlies dat plaats vindt via de ene route wordt gecompenseerd door een vermindering van de verliezen via de andere routes.

Het endogene verlies met de feces kan op twee manieren worden bepaald. In de eerste plaats door de inneming van ijzer sterk te beperken, zodat de hoeveelheid niet-geabsorbeerd ijzer uit de voeding in de feces minimaal is. Het op deze wijze in onderzoek bij vrouwen waargenomen verlies aan endogeen ijzer met de feces bedraagt gemiddeld 0,2 mg/dag (18). Bij de tweede methode wordt de uitscheiding

van intraveneus toegediend radioactief gemerkt ijzer gemeten. Hierbij werd een gemiddeld endogeen verlies met de feces gevonden van 0,51 mg/dag (spreiding: 0,36-0,71).

Met de urine wordt nog minder ijzer uitgescheiden dan met de feces. De interindividuele variatie en de van dag tot dag variatie in de ijzeruitscheiding met de urine zijn waarschijnlijk aanzienlijk. Voor volwassenen zijn gemiddelde waarden gerapporteerd van 50-500 mcg. De uitscheiding van ijzer met de urine is in het algemeen bij vrouwen groter dan bij mannen (18).

Er is een groot aantal onderzoeken uitgevoerd naar het verlies aan ijzer met zweet. Methodologische problemen maken het echter niet eenvoudig om op basis van de resultaten van deze onderzoeken tot een uitspraak te komen over het verlies aan ijzer met zweet. De waarden die zijn verkregen met onderzoek waarbij sprake was van geforceerd transpireren, lopen uiteen van 0,3-6,5 mg per dag (18). Bij niet-kunstmatig geïnduceerde transpiratie zijn gemiddeld waarden gevonden van  $0,33 \pm 0,15$  mg per dag en 0,36 mg per dag (19,20).

Verliezen via haar en nagels zijn waarschijnlijk verwaarloosbaar klein (18).

Het verlies aan ijzer via de menstruatie wordt in de literatuur zowel weergegeven in mg ijzer/cyclus als in ml bloed/cyclus. De interindividuele variatie is groot. Met betrekking tot de intra-individuele variatie zijn de gerapporteerde gegevens niet eenduidig. Voor het bloedverlies wordt op groepsniveau een gemiddelde waarde gerapporteerd van 22-69 ml/cyclus.

Als wordt uitgegaan van een cyclus van 28 dagen komt dit overeen met 0,4-1,2 mg ijzer/dag (spreiding van individuele waarden 0,04-8,3) (18). In onderzoeken waarbij naast, of in plaats van, het bloedverlies het ijzerverlies is bepaald, worden gemiddelde waarden gerapporteerd van 0,3-1,35 mg ijzer/dag (spreiding van individuele waarden 0,01-3,9 mg ijzer/dag) (18). Uit nader onderzoek bij een aantal van de vrouwen in twee onderzoeken bleek dat in 18,5% respectievelijk 38% van de gevallen het verlies groter was dan 20 mg/cyclus was.

Met behulp van de factoriële methode kan het totale ijzerverlies voor mannen en post-menopauzale vrouwen worden geschat op 0,6-1,35 mg/dag. Voor menstruerende vrouwen komt het totaal op 0,9-2,7 mg/dag (zie tabel 15.3).

### 15.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.

De ijzerbehoefte tijdens de groei wordt niet alleen bepaald door de omvang van de verliezen via huid, urine en feces, maar ook door de hoeveelheid die tijdens de groei wordt vastgelegd in hemoglobine en lichaamswefsels. Gegevens over ijzerverliezen bij deze leeftijdsgroep zijn niet beschikbaar. Voor de schatting van deze verliezen wordt in het algemeen geëxtrapoleerd vanuit andere leeftijdsgroepen.

**Tabel 15.3. Gemiddeld ijzerverlies per dag, bepaald via de factoriële methode.**

	mg
feces	0,20-0,50 <sup>1)</sup>
urine	0,05-0,50
transpiratie	
- kunstmatig	0,33-0,36
- spontaan	0,33 <sup>2)</sup>
	0,36
haar, nagels	.. <sup>3)</sup>
menstruatie	0,30-1,35

1) SD:  $\pm 0,12$ .

2) SD:  $\pm 0,15$ .

3) Voor zover onderzocht te verwaarlozen.

## *ijzer*

De behoefte gedurende de groei wordt geschat uit het verschil in de totale lichaamsvoorraad ijzer op verschillende leeftijden.

### *Zuigelingen.*

De omvang van de lichaamsvoorraad ijzer bij de geboorte is globaal gerelateerd aan het lichaamsgewicht en is relatief groot. De ijzervoorraad van een voldragen foetus bedraagt ongeveer 270 mg (21). Gedurende de eerste vier maanden na de geboorte neemt de lichaamsvoorraad ijzer niet toe, maar wordt tussen de verschillende weefsels herverdeeld. Er vindt afbraak van hemoglobine plaats en het ijzer dat vrijkomt wordt opgeslagen in de lever. Tijdens de eerste dagen na de geboorte is deze opslag waarschijnlijk onvolledig, zodat de ijzerbalans dan tijdelijk sterk negatief is. De daling van het hemoglobinegehalte duurt tot ca. 8-12 weken. Daarna daalt het ijzergehalte van de lever weer als gevolg van de toenemende vorming van hemoglobine. De leeftijd waarop de levervoorraad ijzer uitgeput zou raken als geen ijzer zou worden opgenomen, wordt geschat tussen de 5 en 12 maanden (18). De ijzerstatus van de zwangere is waarschijnlijk niet van invloed op het hemoglobinegehalte van het bloed van het kind bij de geboorte, maar wel op de omvang van de lichaamsvoorraad ijzer. Een kind van een anemische vrouw heeft daarom een groter risico op het ontwikkelen van anemie enige maanden na de geboorte dan een kind van een niet-anemische vrouw.

Door de grote lichaamsvoorraad ijzer per kg lichaamsgewicht bij de geboorte beschikken zuigelingen over een buffervoorraad. Hierdoor is in het eerste halve levensjaar de hoeveelheid ijzer die met de voeding moet worden opgenomen, beperkt (22). De ijzervoorziening via moedermelk is gedurende deze periode volgens de commissie voldoende om verliezen te kunnen compenseren. De ijzerbehoefte van de zuigeling kan worden berekend op basis van de hoeveelheid ijzer die nodig is voor de groei en om de verliezen te compenseren.

Tijdens het eerste levensjaar daalt de lichaamsvoorraad ijzer per kg lichaamsgewicht tot op het niveau van 40-50 mg/kg lichaamsgewicht dat ook voor volwassenen geldt. De totale lichaamsvoorraad ijzer is dan ca. 400-450 mg (22,23, 24,25,26). Voor de leeftijd van zes maanden worden in de literatuur waarden vermeld van 290, 330 en 350 mg (23,25,26). De behoefte voor groei is het eerste halve levensjaar, zoals eerder al werd gesteld, beperkt. De commissie gaat uit van 0,3 mg per dag, waarmee tevens een beperkte toename van de lichaamsvoorraad kan worden gerealiseerd. Hiermee wordt een zekere veiligheid verkregen. Voor het tweede halve levensjaar is er een duidelijk verhoogde behoefte voor groei die door de commissie op 0,6 mg per dag wordt geschat.

Op basis van onderzoek met o.a. radio-actief gemerkt materiaal zijn ijzerverliezen (via zweet, feces en urine) vastgesteld die variëren van 0,02-0,06 mg ijzer per kg lichaamsgewicht per dag (23,25,26). Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 5,5 kg voor het eerste halve levensjaar kan het ijzerverlies gedurende deze periode worden berekend op 0,15 mg per dag. Voor het tweede halve levensjaar wordt dit verlies op 0,2 mg per dag geschat.

### *Kinderen en adolescenten.*

In verband met het ontbreken van voldoende gegevens wordt de lichaamsvoorraad ijzer bij kinderen wel geschat op basis van de totale hoeveelheid bloed

in het lichaam en het hemoglobinegehalte (18,27,28,29). Omdat de resultaten van deze schattingen niet altijd consistent zijn, wordt deze benadering door de commissie niet gevolgd.

Een andere mogelijkheid is de behoefte voor groei af te leiden uit het verschil in de lichaamsvoorraad ijzer op verschillende leeftijden. Deze hoeveelheden zijn te berekenen door de toename van het lichaamsgewicht in een bepaalde periode te vermenigvuldigen met de gemiddelde lichaamsvoorraad ijzer van 40 à 50 mg/kg lichaamsgewicht (29,30).

Zoals gesteld zijn er geen gegevens beschikbaar over de grootte van het ijzerverlies bij kinderen. De WHO gaat uit van de verliezen die optreden bij volwassenen en berekent hieruit op basis van het metabool gewicht ( $\text{kg}^{\frac{2}{3}}$ ) de verliezen voor andere leeftijdscategorieën (31). De commissie meent dat deze verliezen ook zouden kunnen worden geëxtrapoleerd op basis van het lichaamsoppervlak.

Bij 13-14 jarige meisjes, 1-3 jaar post-menarche, bedroeg het gemiddelde verlies aan ijzer tijdens de menstruatie 0,59 mg/dag (spreiding 0,18-1,49 mg/dag) (32).

### 15.2.3. Zwangerschap en lactatie.

De behoefte aan ijzer tijdens de zwangerschap is afhankelijk van de toeneming van het bloedvolume, de hoeveelheid ijzer die wordt vastgelegd in de placenta en de foetus en de normale dagelijkse behoefte van niet-menstruerende vrouwen.

De toeneming van het totale volume aan erythrocyten tijdens de zwangerschap wordt geschat op 250 à 350 ml (18,33,34). Als wordt uitgegaan van een MCHC (mean cellular hemoglobin concentration) van 30% en een gehalte van 3,38 mg ijzer per g hemoglobine komt dit overeen met een hoeveelheid van 254-355 mg ijzer. Deze hoeveelheid wordt bij een normale lichaamsvoorraad ijzer door het lichaam zelf geleverd. Na de bevalling komt dit ijzer weer vrij voor herstel van de lichaamsvoorraad. De netto ijzerbehoefte voor het toegenomen bloedvolume is nihil.

Het gemiddelde totale ijzergehalte van de placenta en het bloed in de placenta blijkt te variëren van 33-76 mg (spreiding individuele waarden: 30-170 mg) (18). De lichaamsvoorraad ijzer bij de voldragen foetus bedraagt gemiddeld 270 mg (21). In totaal wordt dus ca. 300-350 mg ijzer vastgelegd tijdens de zwangerschap. Deze hoeveelheid ijzer moet via de voeding worden gecompenseerd.

Bij vrouwen in India is een ijzerverlies als gevolg van bloedverlies bij de bevalling gerapporteerd van gemiddeld 51 mg (25-94 mg). Bij een groep vrouwen waarvan een aantal hypochrome anemie had, werd een gemiddeld verlies van 130 mg (28-403) waargenomen (18). De WHO gaat uit van 250 mg ijzerverlies tijdens de bevalling. Bij Nederlandse vrouwen is bij de bevalling een ijzerverlies van  $200 \pm 100$  mg waargenomen (35). Deze hoeveelheid ijzer moet na de bevalling extra worden ingenomen.

Voorts moeten in de lactatieperiode de uitscheiding die plaatsvindt via de moedermelk en de verliezen die onder normale omstandigheden optreden worden gecompenseerd. Tijdens de lactatieperiode zal bij veel vrouwen geen menstruatie

*ijzer*

optreden. Het ijzergehalte van moedermelk bedraagt ca. 0,7 mg/l. Deze waarde geldt voor de eerste weken en neemt in de loop van de lactatieperiode af tot een gemiddelde waarde van 0,4 mg/l (36). Voor de gehele lactatieperiode bedraagt het ijzergehalte van moedermelk gemiddeld 0,5 mg/l (36). Dit gehalte is waarschijnlijk niet afhankelijk van het hemoglobinegehalte van de vrouw noch van de hoeveelheid ijzer die wordt opgenomen.

#### **15.2.4. Biologische beschikbaarheid.**

*Factoren in de voeding die de absorptie van ijzer beïnvloeden.*

Een aanzienlijk deel van het onderzoek naar de mate waarin ijzer wordt geabsorbeerd, heeft plaatsgevonden met afzonderlijke voedingsmiddelen. Voor de ijzerabsorptie uit dierlijke produkten, uitgezonderd eieren, zijn waarden van globaal 10-15% gevonden (37). Door de verschillende interacties die kunnen plaatsvinden tussen voedingsstoffen in verschillende voedingsmiddelen is de informatie over de absorptie van ijzer uit afzonderlijke voedingsmiddelen slechts van beperkt belang. Belangrijker zijn gegevens over de ijzerabsorptie uit totale dagvoedingen en maaltijden, en de invloed van verschillende factoren in de voeding hierop. De factoren in de voeding die in dit verband op dit moment het belangrijkste worden gevonden, zijn vitamine C en vlees (en vis). Met name de absorptie van non-haem-ijzer wordt sterk beïnvloed door deze factoren. Daarnaast zijn chemische/fysische factoren van belang, zoals de pH van de voeding, de vorming van onoplosbare complexen in de voeding en de valentie van het ijzerion.

In verschillende onderzoeken is vastgesteld dat vitamine C een positieve invloed heeft op de absorptie van non-haem-ijzer, maar niet op die van haem-ijzer (18,38,39,40,41). Van vlees en vis is in een aantal onderzoeken een bevorderend effect op de ijzerabsorptie waargenomen. Vlees en vis verhoogden de ijzerabsorptie in vergelijking met ovalbumine; toevoeging van vlees en vis stimuleerde de ijzerabsorptie uit onder andere mais en zwarte bonen (41,42,43,44). Van het totale eiwitgehalte in de voeding is geen effect op de ijzerabsorptie vastgesteld, evenmin als van het totale vetgehalte (45,46,47).

Er zijn enkele aanwijzingen dat fructose de absorptie van ijzer stimuleert (48). Deze aanwijzingen konden echter door de groep van Heinrich niet worden bevestigd (49). Ook sommige organische zuren hebben in kleine hoeveelheden een positieve invloed op de ijzerabsorptie (bijvoorbeeld citroenzuur). Het is nog niet duidelijk hoe belangrijk dit effect is.

Fytinezuur oefent een remmend effect uit op de ijzerabsorptie (50). Bij de bereiding van brood wordt tijdens het rijsp proces fytinezuur afgebroken, waardoor de absorptie van ijzer wordt verbeterd. Een remmend effect op de absorptie van ijzer is eveneens beschreven van het tijdens de maaltijd consumeren van thee en koffie in hoeveelheden van 250 ml. Deze dranken remden de totale ijzerabsorptie (haem- en non-haem) met respectievelijk 62 en 35% (39,51).

Voorts is een vermindering van de ijzerabsorptie waargenomen wanneer vlees werd vervangen door soja-eiwit, soja-produkten, kaas, melk of eieren (41,52,53,54). Toevoeging van zemelen had eveneens een remmend effect; verhoging van de

vezelopneming via een verhoogde consumptie van fruit en groenten had echter geen effect op de ijzerbalans bij volwassenen (55,56,57). Opgemerkt moet worden dat de waarde van de onderzoeken, die in dit verband zijn uitgevoerd en waarin het effect van een éénmalige belasting wordt gemeten, betrekkelijk is, omdat geen rekening kan worden gehouden met adaptatiemechanismen.

Uit de resultaten van onderzoek naar de beschikbaarheid van ijzer uit complete maaltijden bleek het absorptiepercentage van non-haem-ijzer uit westerse maaltijden die vlees bevatten, te variëren van 10-15%. Dit percentage was bij een vleesloze maaltijd met een laag vitamine C gehalte slechts 2% en bij een maaltijd met zuurkool 45%. Afhankelijk van de samenstelling van het ontbijt zijn absorptiepercentages waargenomen van 3-16%. Met name de gebruikte drank (thee ten opzichte van sinaasappelsap) speelt hierbij een rol (58,59,60).

Door de groep van Monsen is een rekenmodel ontwikkeld met behulp waarvan de beschikbaarheid van ijzer uit een bepaalde maaltijd kan worden berekend (61). Hierbij wordt als uitgangspunt gehanteerd dat de absorptie van haem-ijzer nauwelijks wordt beïnvloed door de samenstelling van de voeding en slechts afhankelijk is van de ijzerstatus volgens een omgekeerde logaritmische functie. Bij individuen met 0, 250, 500 en 1000 mg reserve-ijzer is de absorptie van haem-ijzer volgens dit rekenmodel naar schatting respectievelijk 35, 28, 23 en 15%. Het rekenmodel houdt echter geen rekening met aspecten als de snelheid waarmee de maag wordt gelegeerd en de verzadigingsgraad van de darmwand. Voorts zijn van de factoren die de absorptie van non-haem-ijzer bevorderen alleen vlees en vitamine C in dit model betrokken, omdat die voldoende zijn bestudeerd om een kwantitatieve schatting van het effect te kunnen geven. Bij een hoeveelheid reserve-ijzer van 500 mg zou volgens het rekenmodel de absorptie van non-haem-ijzer, afhankelijk van de hoeveelheid vitamine C en vlees in een maaltijd variëren van 3-8%.

Op basis van het vitamine C gehalte en de hoeveelheid vlees in de gemiddelde voeding in Nederland kan op basis van de onderzoeken met complete maaltijden/ontbijten worden afgeleid dat het absorptiepercentage van non-haem-ijzer ca. 8% zou bedragen en van haem-ijzer ca. 23% (59). De gemiddelde verhouding haem:non-haem in de Nederlandse voeding wordt op 1:3 geschat. Uit deze verhouding kan worden afgeleid dat het absorptiepercentage van ijzer voor de Nederlandse voeding ca. 12% bedraagt. Voor een vleesloze voeding moet van een percentage van ca. 8% worden uitgegaan.

De ijzerabsorptie uit moedermelk is hoog, namelijk 50%. Dit hoge percentage wordt toegeschreven aan de stimulerende invloed van lactoferrine. Het absorptiepercentage uit volledige zuigelingenvoeding zou afhankelijk van de hoeveelheid toegevoegd ijzer variëren tussen 4 en 12% (16). De groep van Monsen gaat uit van een absorptiepercentage van 5-10% (61), terwijl internationaal over het algemeen een absorptiepercentage van 10% wordt gehanteerd.

#### *Fysiologische factoren die de absorptie van ijzer beïnvloeden.*

Naast factoren in de voeding zijn ook fysiologische factoren van invloed op de ijzerabsorptie. In verschillende onderzoeken was de ijzerabsorptie hoger bij personen met een ijzerdeficiëntie of ijzerdepletie. Er zijn ook aanwijzingen dat de ijzerabsorptie hoger is bij bloeddonoren, bij personen die veel bloed hebben verloren

## *ijzer*

en bij personen met een verminderde ijzervoorraad in het beenmerg. In veel onderzoeken was de ijzerabsorptie bij vrouwen hoger dan bij mannen, waarschijnlijk als gevolg van een slechtere ijzerstatus van de vrouwen veroorzaakt door de menstruatie. Hallberg nam bij vrouwen tijdens de menstruatie een relatief hoge gemiddelde ijzerabsorptie van 14% waar (59).

Er blijkt een zekere mate van zelfregulering te bestaan, die binnen bepaalde grenzen een ernstig ijzertekort of overmaat tegengaat. Zo neemt bij de leeftijdscategorie van ½-2 jaar, als gevolg van een daling van het hemoglobinegehalte van het bloed (11-12 g per 100 ml) de absorptie van ijzer duidelijk toe.

Over de relatie tussen leeftijd en ijzerabsorptie zijn de resultaten van verschillende onderzoeken niet consistent (59).

Voor zwangeren in het 2e en 3e trimester van de zwangerschap en voor lacterende vrouwen wordt, in verband met kleinere lichaamsvoorraad ijzer, uitgegaan van een absorptiepercentage van ca. 16%. Voor meisjes in de adolescentieperiode, en kinderen met een laag hemoglobinegehalte van 11 à 12 wordt uitgegaan van een absorptiepercentage van 14%.

### **15.2.5. Toxiciteit.**

Hoewel de no-toxic effect level van ijzer voor de mens niet bekend is, lijkt de toxiciteit van het ijzer in de voeding laag te zijn. Aangenomen wordt dat aan een inneming van 50-75 mg/dag geen risico voor de gezondheid is verbonden (62).

Een acute ijzervergiftiging als gevolg van de inneming van ijzerpreparaten, is met name bij kinderen waargenomen (4).

Ophoping van ijzer in de lichaamsweefsels (hemosiderose) kan optreden bij een verhoogde absorptie bij een normale ijzerinneming, bij een aanzienlijk verhoogde ijzerinneming of bij parenterale toediening van ijzer. Als tevens fibrotische veranderingen in de lever optreden is er sprake van hemochromatose.

Gevaar voor het ontstaan van hemosiderose als gevolg van verhoogde absorptie bestaat bijvoorbeeld bij personen met heterozygote thalassemie minor, indien in verband met de lichte anemie die hierbij optreedt als therapie een ijzerpreparaat wordt gegeven. Voorts kan verhoogde ijzerabsorptie tot hemosiderose leiden bij hemolytische anemie, hemoglobinopathie en congenitale a-transferrinemie (zeldzaam).

Stapeling van ijzer in lichaamsweefsels als gevolg van een excessieve ijzerinneming is vastgesteld in sommige gebieden van Afrika en bij langdurige overmatige consumptie van rode wijn van slechte kwaliteit.

Bij personen die vaak een bloedtransfusie krijgen toegediend, kan eveneens ophoping van ijzer in de weefsels plaatsvinden, met name in de lever en de nieren (4).



### 15.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING

#### 15.3.1. Inleiding.

Voor het vaststellen van de hoeveelheid ijzer die door het lichaam moet worden opgenomen om verliezen te compenseren ten einde de lichaamsvoorraad op peil te houden gaat de commissie uit van de resultaten van ijzerturnover-onderzoeken en de bepaling van ijzerverliezen via de factoriële methode (zie §15.2.1).

Voor mannen worden deze verliezen gemiddeld op 0,9 mg ijzer/dag geschat; voor post-menopausale vrouwen in verband met de relatief geringere vetvrije massa op 0,8 mg ijzer/dag. Voor pre-menopausale vrouwen moeten bovendien de verliezen als gevolg van de menstruatie worden gecompenseerd. Deze vertonen grote interindividuele verschillen. Er zijn gemiddelde waarden van 0,3-1,35 mg/dag gerapporteerd. Op grond hiervan kan het gemiddelde ijzerverlies als gevolg van de menstruatie op 0,8 mg/dag worden geschat.

Voor een beperkte groep vrouwen met een groter dan gemiddeld ijzerverlies als gevolg van de menstruatie zal het niet of nauwelijks mogelijk zijn om deze ijzerverliezen via de voeding te compenseren. Voor deze groep is aanvulling via een profylactische dosis noodzakelijk.

De ijzerverliezen op de kinderleeftijd zijn niet bekend. Deze verliezen kunnen worden geschat door extrapolatie op basis van het metabool gewicht ( $\text{kg}^3$ ).

Het ijzerverlies tijdens de menstruatie wordt voor meisjes van 13-16 jaar op 0,6 mg/dag geschat.

De interindividuele variatie voor het verlies aan ijzer wordt door de commissie geschat op gemiddeld ca. 20%.

De schattingen in de literatuur voor de ijzerbehoefte gedurende de groei zijn niet consistent. De commissie gaat voor de behoefte tijdens groei uit van het verschil in de lichaamsvoorraad ijzer op de verschillende leeftijden. De standaarddeviatie voor de ijzerbehoefte gedurende de groei wordt gelijk gesteld aan die voor eiwit: 15%.

Tijdens de zwangerschap kunnen de ijzerverliezen gelijk worden gesteld aan die van niet-menstruerende vrouwen (0,8 mg ijzer/dag). Voor de vorming van de foetus en de placenta is tijdens de zwangerschap ca. 300-350 mg ijzer nodig. Deze hoeveelheid moet tijdens de zwangerschap extra worden gecompenseerd om de lichaamsvoorraad ijzer op peil te houden. Hierbij wordt uitgegaan van een verdeling over de zwangerschapsperiode zoals die door de International Nutritional Anemia Consultative Group is vastgesteld (1e trimester ca. 10%; 2e trimester ca. 40%; 3e trimester ca. 60%) (63).

In de lactatieperiode moet de ijzeruitscheiding die plaatsvindt via de moedermelk worden gecompenseerd, evenals het ijzerverlies dat is opgetreden als gevolg van bloedverlies bij de bevalling. Door bloedverlies bij de bevalling gaat 50-250 mg ijzer verloren. Bij een lactatieperiode van 3 maanden komt dit overeen met een verhoogde

ijzer

behoefte van ca. 1,6 mg ijzer/dag. Via de moedermelk (800 ml/dag) gaat gemiddeld 0,6 mg ijzer/dag verloren. Bij veel vrouwen zal tijdens de lactatieperiode geen menstruatie optreden. Dit betekent dat de overige ijzerverliezen gelijk zijn aan die bij niet-menstruerende vrouwen (0,8 mg/dag).

**Tabel 15.4. De gemiddelde hoeveelheden ijzer die vanuit de voeding moeten worden geabsorbeerd ter compensatie van verliezen, groei in mg per dag.**

categorie/ leeftijd jr	groei	verliezen via		totaal
		zweet/ feces/urine	menstruatie	
<b>zuigelingen</b>				
0-½	0,3	0,15		0,45
½-1	0,6	0,2		0,8
<b>jongens</b>				
1-4	0,4	0,3		0,7
4-7	0,3	0,4		0,7
7-10	0,3	0,5		0,8
10-13	0,4	0,6		1,0
13-16	0,7	0,8		1,5
16-19	0,6	0,9		1,5
<b>meisjes</b>				
1-4	0,4	0,3		0,7
4-7	0,3	0,4		0,7
7-10	0,3	0,5		0,8
10-13	0,5	0,6		1,1
13-16	0,2	0,7	0,6	1,5
16-19	0,2	0,8	0,8	1,8
<b>mannen</b>				
19-22	0,2	0,9		1,1
>22		0,9		0,9
<b>vrouwen</b>				
19-22	0,1	0,8	0,8	1,7
>22		0,8	0,8	1,6
<b>post-menopauzaal</b>		0,8		0,8
<b>zwangeren</b>				
1e trimester	0,3	0,8		1,1
2e trimester	1,4	0,8		2,2
3e trimester	2,1	0,8		2,9
zogenden 3 maanden	2,2	0,8		3,0

De hoeveelheden ijzer die vanuit de voeding moeten worden geabsorbeerd om de verliezen te compenseren en in de behoefte gedurende de groei te voorzien, zijn vermeld in tabel 15.4.

Door de variabele absorptie van ijzer uit de voeding is het vaststellen van de minimumbehoefte niet eenvoudig. Een geringe verschuiving in het absorptiepercentage heeft een duidelijke invloed op de vast te stellen behoefte. Voorts wordt erop gewezen dat het lichaam via een aanpassing van de absorptie binnen bepaalde grenzen de behoeftevoorziening reguleert. Een voorziening die ligt beneden het niveau van een

aanbeveling, opgesteld op basis van het in standhouden van een voldoende ijzervoorraad, heeft dus niet automatisch te leiden tot het optreden van tekorten in de voedingstoestand.

Gezien de vele onzekerheden zijn de waarden voor de minimumbehoefte en het adequate niveau van inneming door de commissie op gehele getallen afgerond.

**Tabel 15.5. Minimumhoeveelheden ijzer per dag in te nemen met de voeding, uitgaande van een absorptiepercentage van ca 12.**

categorie/ leeftijd jr	mg
zuigelingen	
0-½	4,5 <sup>1)</sup>
½-1	6,5 <sup>2)</sup>
jongens	
1-4	6
4-7	6
7-10	7
10-13	8
13-16	13
16-19	13
meisjes	
1-4	6
4-7	6
7-10	7
10-13	9
13-16	11 <sup>3)</sup>
16-19	13 <sup>3)</sup>
mannen	
19-22	9
≥22	8
vrouwen	
19-22	14
≥22	13
post-menopauzaal	7
zwangeren	
1e trimester	9
2e trimester	14 <sup>4)</sup>
3e trimester	18 <sup>4)</sup>
zogenden 3 maanden	19 <sup>4)</sup>

- 1) Voor zuigelingen die met moedermelk worden gevoed, wordt de behoefte, op basis van een absorptiepercentage van 50 à 60 voor ijzer uit moedermelk, op 0,4 mg per dag geschat.
- 2) Bij een absorptiepercentage van 14 (§15.2.4.2.).
- 3) Bij een absorptiepercentage van 16 (§15.2.4.2.).

**Tabel 15.6. Adequaat niveau van inneming voor ijzer<sup>1)</sup>.**

categorie/ leeftijd jr	mg
zuigelingen	
0-½	5 <sup>2)</sup>
½-1	7
jongens	
1-4	7
4-7	7
7-10	8
10-13	10
13-16	15
16-19	15
meisjes	
1-4	7
4-7	7
7-10	8
10-13	11
13-16	12 <sup>3)</sup>
16-19	14 <sup>3)</sup>
mannen	
19-22	11
22-50	9
50-65	9
≥65	9
vrouwen	
19-22	16
22-50	15
50-65	8
≥65	8
zwangeren	
1e trimester	11
2e trimester	15 <sup>4)</sup>
3e trimester	19 <sup>4)</sup>
zogenden 3 maanden	20 <sup>4)</sup>

- 1) Hierbij is rekening gehouden met 15% variatie in de groei, 20% variatie in de verliezen en 12% absorptie.
- 2) Geldt voor zuigelingen die niet worden gevoed met moedermelk, waarbij wordt uitgegaan van een absorptiepercentage van 10%. De hoeveelheid komt overeen met 0,9 mg per kg lichaamsgewicht per dag.
- 3) Bij een absorptiepercentage van 14.
- 4) Bij een absorptiepercentage van 16.

### 15.3.2. Minimumbehoefte.

Voor het vaststellen van de minimumbehoefte is door de commissie uitgegaan van de gemiddelde hoeveelheid ijzer die vanuit de voeding moet worden geabsorbeerd om verliezen te compenseren en in de behoefte voor groei te voorzien. Deze hoeveelheden zijn in §15.3.1. afgeleid en weergegeven in tabel 15.4.

Op grond van bovengenoemde gegevens is vervolgens met behulp van de absorptiepercentages voor ijzer uit de gemiddelde Nederlandse voeding zoals afgeleid in §15.2.4. de minimumbehoefte aan ijzer voor de verschillende leeftijdscategorieën berekend (tabel 15.5).

### 15.3.3. Adequaat niveau van inneming.

Het adequate niveau van inneming is eveneens gebaseerd op de hoeveelheid ijzer die vanuit de voeding moet worden geabsorbeerd om verliezen te compenseren en in de behoefte voor groei te voorzien. Hierbij is met betrekking tot de verliezen die in tabel 15.4 zijn weergegeven, uitgegaan van een variatiecoëfficiënt van 20% voor variatie in individuele behoefte. Voor de waarden in deze tabel die gelden voor de groeiperiode, is een standaarddeviatie van 15% gehanteerd. De verliezen voor menstruatie, bevalling en lactatie worden, gezien de wijze van berekenen, als absolute waarden beschouwd. Met betrekking tot de absorptiepercentages zijn geen variatiecoëfficiënten gehanteerd.

In tabel 15.6 is voor de verschillende leeftijdscategorieën een overzicht gegeven van het adequate niveau van inneming.

## 15.4. LITERATUUR

1. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *New Engl J Med* 1982; 306: 1520-8.
2. Finch CA, et al. Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *J Clin Invest* 1976; 58: 447-53.
3. Finch CA, et al. Lactic acidosis as a result of iron deficiency. *J Clin Invest* 1979; 64: 129-37.
4. Prasad AS. Trace elements and iron in human metabolism. New York: Plenum Medical Book Company, 1978.
5. Sűmes MA, et al. Manifestation of iron deficiency at various levels of dietary iron intake. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 570-4.
6. Dillman E, et al. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *Am J Physiol* 1980; 239: R377-81.
7. Mackler B, et al. Iron deficiency in the rat: biochemical studies of brain metabolism. *Pediat Res* 1978; 12: 217-20.
8. Pollitt E, Leibel RL. *Iron deficiency: Brain biochemistry and behavior*. New York: Raven Press, 1982.
9. Barton JC, et al. Effects of iron on the absorption and retention of lead. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 536-47.
10. Flanagan PR, et al. Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 1978; 74: 841-6.
11. Chandra RK. Iron and immunocompetence. *Nutr Rev* 1976; 34: 129-32.
12. WHO. Control of nutritional anemia with special reference to iron deficiency. WHO Techn Rep Series 580. Geneva: WHO, 1975.
13. Viteri FE, Torún B. Anaemia and physical work capacity. *Clin Haemat* 1974; 3: 609-26.
14. Scrimshaw NS. Functional consequences of iron deficiency in human populations. *J Nutr Sci Vitaminol* 1984; 30: 47-63.
15. Chandra RK. Iron, immunity and infection: is there a causal link? *Food Nutr Bull* 1981; 3: 49-52.
16. Mevissen-Verhage EAE. The intestinal flora of breast-fed and bottle-fed infants: A focus on the role of iron. Utrecht: Proefschrift, 1986.

17. Cook JD, Finch CA. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2115-9.
18. Bowering J, et al. A conspectus of research on iron requirements of man. *J Nutr* 1976; 106: 985-1074.
19. Jacob RA, et al. Whole body surface loss of trace metals in normal males. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1379-83.
20. Erdman-Müller GJ, et al. Untersuchungen der Eisenausscheidung durch die Haut. *Klin Wochschr* 1953; 31: 719.
21. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child* 1951; 26: 205-14.
22. Dallman PR. Iron deficiency in the weaning: a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand* 1986; suppl 323: 59-67.
23. Stekel A. Iron requirements in infancy and childhood. In: Stekel A, ed. *Nutrition in infancy and childhood*. New York: Nestle, Raven Press, 1984: 1-10.
24. Oski FA. Iron needs in the first two years of life. *Pediatr Nutr Rev* 1983; 1: 1-7.
25. Sjölin S, Wranne L. Iron requirements during infancy and childhood. In: *Occurrence, causes and prevention of nutritional anemias*. Symposia of Swedish Nutritional Foundation 6. Uppsala: Almqvist & Wiksell, 1968: 148-54.
26. Smith NJ, Rios E. Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. In: Schulman I, ed. *Advances in pediatrics*. Vol. 21. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1974: 239-80.
27. Finch CA. Iron metabolism. In: *Present knowledge in nutrition*. New York: Nutrition Foundation, 1976; 280-9.
28. Fomon SJ. *Infant nutrition*. Philadelphia: Saunders, 1974.
29. Smith CA, Nelson NM. *The physiology of the newborn infant*. Springfield: Thomas Publications, 1976.
30. Roede MJ, Van Wieringen JC. Growth diagrams 1980, Netherlands, third nation-wide survey. *Tijdschr Soc Geneesk* 1985; 63 Suppl: 1-34.
31. FAO/WHO. Requirements of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B<sub>12</sub>, folate and iron. WHO Techn Rep Series 452. Geneva: WHO, 1970.
32. Schlaphoff D, Johnston FA. The iron requirement of six adolescent girls. *J Nutr* 1949; 39: 67-82.
33. Chesley LC. Plasma and red cell volume during pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1972; 112: 440-50.
34. Hytten FE, Leitch I. *The physiology of human pregnancy*. Blackwell Scientific Publications, 1971.
35. Van den Berg H, Bruinse HW. *On the role of nutrition in normal human pregnancy*. Utrecht: Proefschrift, 1983.
36. Jonxis JHP. De voeding van de gezonde zuigeling en peuter. Deel 2 - De ijzerbehoefte. *Voeding* 1984; 45: 201-2.
37. Callendar ST, et al. Eggs and iron absorption. *Br J Haematol* 1970; 19: 657-65.
38. International Nutritional Anemia Consultative Group. *The effects of cereals and legumes on iron availability*. Nutrition Foundation, 1982.
39. Hallberg L, Rossander L. Effect of different drinks on the absorption of nonheme iron from composite meals. *Human Nutr: Appl Nutr* 1982; 36A: 116-23.
40. Sayers MH, et al. Iron absorption from rice meals cooked with fortified salt containing ferrous sulfate and ascorbic acid. *Br J Nutr* 1974; 31: 367-75.
41. Cook JD, Monsen ER. Food iron absorption in human subjects. III. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. *Am J Clin Invest* 1976; 29: 859-67.
42. Layrisse M, et al. Effect of interaction of various foods on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 1175-83.
43. Martínez-Torres C, Layrisse M. Iron absorption from veal muscle. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 531-40.
44. Martínez-Torres C, et al. Iron absorption by humans from veal liver. *J Nutr* 1974; 104: 983-93.
45. Mahalloo JR, et al. Effect of a moderate increase in dietary protein on the retention and excretion of Ca, Cu, Fe, Mg, P and Zn by adult males. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 8-14.
46. Abernathy RP, et al. Iron absorption in preadolescent children. *J Nutr* 1965; 85: 265-70.
47. Van Dokkum W, et al. Effect of variations in fat and linoleic acid intake on the calcium, magnesium and iron balance of young men. *Ann Nutr Metab* 1983; 27: 361-9.
48. Brodan V, et al. Influence of fructose on iron absorption from the digestive system of healthy subjects. *Nutr Dieta* 1967; 9: 263-70.
49. Heinrich HC, et al. Nahrungs-Eisenresorption aus Schweine-Fleisch, -Leber und Hämoglobin bei Menschen mit normalen und erschöpften Eisenreserven. Untersuchungen zur diätetischen Eisen-prophylaxe und Therapie. *Klin Wochschr* 1971; 49: 819-25.
50. Cramwinckel AB. Onderzoek naar bestanddelen van de voeding die een remmende invloed op de ijzerretentie hebben. Wageningen: Proefschrift, 1972.
51. Disler PB, et al. The effect of tea on iron absorption. *Gut* 1975; 16: 193-200.
52. Cook JD, et al. The inhibitory effect of soy products on nonheme iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2622-9.
53. Hallberg L, Rossander L. Effect of soy protein on nonheme iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 514-20.
54. Lynch SR, et al. Soy protein products and heme iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 13-20.
55. Simpson KM, et al. The inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1469-78.
56. Björn-Rasmussen E, et al. Food iron absorption in man. Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and nonheme iron absorption from the whole diet. *J Clin Invest* 1974; 53: 247-55.
57. Kelsay JL, et al. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects. II. Calcium, magnesium, iron and silicon balances. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1876-80.

58. Rossander L, et al. Absorption of iron from breakfast meals. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2484-9.
59. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1981; 1: 123-47.
60. Hallberg L, Rossander L. Absorption of iron from Western-type lunch and dinner meals. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 502-9.
61. Monsen ER, et al. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 134-41.
62. Finch CA, Monsen ER. Iron nutrition and the fortification of food with iron. *J Am Med Ass* 1972; 219: 1462.
63. International Nutritional Anemia Consultative Group. Iron deficiency in women. Nutrition Foundation, 1981.
64. Leibel RL. Behavioral and biochemical correlates of iron deficiency. *J Am Diet Ass* 1977; 71: 398-404.
65. Finch CA, Loden B. Body iron exchange in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 392-6.
66. Green R, et al. Body iron excretion in man. A collaborative study. *Am J Med Ass* 1968; 45: 336-53.

# 16. Calcium

<b>16.1. INLEIDING</b>	197
16.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	197
16.1.2. Fysiologische betekenis	197
16.1.3. Deficiëntieverschijnselen	197
16.1.4. Bepaling van de calciumstatus	198
<b>16.2. CALCIUMBEHOEFTE</b>	198
16.2.1. Volwassenen	198
16.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	200
16.2.3. Zwangerschap en lactatie	201
16.2.4. Factoren in de voeding die de behoefte aan calcium beïnvloeden	202
16.2.5. Andere factoren die de behoefte aan calcium beïnvloeden	204
16.2.6. Biologische beschikbaarheid	205
16.2.7. Relatie calciuminneming, botdichtheid en fractuurfrequentie	206
16.2.8. Toxiciteit	206
<b>16.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	207
16.3.1. Minimumbehoefte	207
16.3.2. Adequaat gebied van inneming	207
<b>16.4. LITERATUUR</b>	209

*calcium*



## 16.1. INLEIDING

### 16.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Calcium (Ca, atoommassa 40,1) is een tweewaardig metaal. Calciumzouten (fosfaten) vormen een belangrijke structurele component van het skelet. Dit hangt samen met de geringe oplosbaarheid van deze zouten. In de stofwisseling vertonen calciumionen een sterke interactie met kalium-, natrium- en magnesiumionen.

Melk en melkproducten zijn de belangrijkste bron van calcium in de westerse voeding. Voorts bevatten een aantal groenten, noten en peulvruchten relatief veel calcium (1).

### 16.1.2. Fysiologische betekenis.

Het lichaam van een volwassen man bevat ca. 1200 g calcium waarvan ca. 99% zich in het skelet bevindt, hoofdzakelijk in de vorm van hydroxyapatiet ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Het restant bevindt zich in tanden en kiezen en in de lichaamsvloeistoffen.

Behalve als structurele component van het skelet zijn calciumionen betrokken bij zeer veel fysiologische processen zoals bij de bloedstolling, de overdracht van zenuwprkkelers, de spiercontractie, de activering van enzymen, de secretie en activering van hormonen, de celgroei en de celdifferentiatie (2).

De absorptie van calcium in de darm kan worden beschouwd als de som van een actief (verzadigbaar) en een passief (niet-verzadigbaar) proces. Het actieve proces is afhankelijk van de toevoer van vitamine D en vindt met name plaats in het proximale deel van de dunne darm. Het passieve proces heeft meer distaal in de darm plaats en is in belangrijke mate afhankelijk van de intraluminaire calciumconcentratie.

Calcium wordt uitgescheiden met de urine en de feces. Naast het niet geabsorbeerde calcium uit de voeding bevat de feces calcium afkomstig van spijsverteringssappen en afgestoten slijmvliescellen (endogeen calcium). In verband hiermee wordt een *werkelijke* en een *schijnbare* absorptie onderscheiden. De werkelijke absorptie is de hoeveelheid calcium die na het passeren van de darmwand in de circulatie wordt opgenomen. De schijnbare absorptie is het verschil tussen de calciuminneming via de voeding en de uitscheiding via de feces.

### 16.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

#### *Bij dieren.*

Een tekort aan calcium leidt tot hypocalciëmie, secundaire hyperparathyroïdie, verhoogde produktie van 1,25-dihydroxy-vitamine D, ontkalking van het skelet, gebrekkige mineralisatie en tenslotte tot osteoporose (3,4, 5,6,7). De hyperparathyroïdie veroorzaakt een verhoogde botresorptie met als gevolg een hoge uitscheiding van hydroxyproline (afkomstig van collageenafbraak) met de urine. Aan de hand van het hydroxyprolinegehalte van de urine kan de mate van botafbraak worden afgeleid.

## *calcium*

In de klassieke onderzoeken van onder andere Sherman, Campbell en Mitchell in de jaren 1920-1940 is aangetoond dat jonge ratten op voeders met zeer weinig calcium ernstige groeistoornissen vertonen en na ca 6 weken sterven (8). Bij jonge ratten op voeders met weinig calcium werden groeistoornissen met rachitische verschijnselen waargenomen. De tweede generatie van deze dieren had bij de geboorte slechts 75-80% van de normale lichaamsvoorraad calcium. Deze dieren konden wel overleven, maar zich niet voortplanten.

### *Bij de mens.*

Calciumdeficiëntie komt bij de mens zelden voor. Dit wordt veroorzaakt door de relatief langzame groei. Bij kinderen is een aantal malen calciumdeficiëntie gerapporteerd (9,10,11). De verschijnselen leken op die van rachitis en traden op bij een calciuminneming van ca. 125 mg/dag. Het is niet duidelijk of osteoporose bij de mens (mede) een gevolg is van een calciumtekort in de voeding.

#### **16.1.4. Bepaling van de calciumstatus.**

Het calciumniveau in serum en interstitiële vloeistof wordt binnen nauwe grenzen gehouden (2,2-2,6 mmol/l). Dit gebeurt via de geïntegreerde werking van bijnierschilddriehoekshormoon, calcitonine en metabolieten van vitamine D op de absorptie van calcium in de darm, op de uitscheiding van calcium door de nieren en op de accretie en resorptie van calcium bij de botstofwisseling. Het calciumgehalte van de intracellulaire vloeistof is laag. Bij calciumdeficiëntie wordt calcium aan het skelet onttrokken om op deze wijze de calciumconcentratie in het plasma te handhaven.

Het calciumgehalte van het plasma geeft geen juist beeld van de calciumstatus. De calciumstatus kan alleen worden vastgesteld door het bepalen van de hoeveelheid calcium in het bot. Methoden hiervoor zijn bijvoorbeeld de histomorfometrie (van een botbiopsie), de fotonabsorptiometrie en de meting van de totale hoeveelheid calcium in het lichaam na neutronenactivering en computertomografie.

## **16.2. CALCIUMBEHOEFTE**

### **16.2.1. Volwassenen.**

#### *Balansonderzoeken.*

De resultaten van de belangrijkste calciumbalansonderzoeken zijn vermeld in tabel 16.1.

In onderzoeken bij in hoofdzaak jonge volwassenen varieerde de uit de balans afgeleide calciumbehoefte van 3,3 tot 12,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag. De calciumbehoefte bedroeg gemiddeld 8,4 mg/kg lichaamsgewicht/dag, hetgeen overeenkomt met ca. 600 mg/dag voor mannen en ca. 500 mg/dag voor vrouwen. In onderzoeken bij oudere volwassenen varieerde de uit de balans afgeleide calciumbehoefte van gemiddeld 830 tot 1700 mg/dag.

Op grond van een analyse van 212 calciumbalansen bij 84 personen komt de groep van Marshall tot de conclusie dat bij een inneming van minder dan 600 mg/cal-

cium/dag de meeste van deze balansen negatief zijn (12). Wanneer als criterium voor een echt negatieve balans een balans van meer dan 30 mg/dag negatief werd genomen, bleek bij een inneming van minder dan 500 mg calcium per dag, 50% van de balansen aan dit criterium te voldoen. Bij een inneming van 900 mg/dag voldeed slechts 5% van de balansen aan dit criterium.

In een onderzoek van Malm bij 26 personen werd nadat zij zich aan een calciumarme voeding hadden aangepast, een gemiddelde calciumbehoefte bepaald van 440 mg/dag (spreiding 337-617) (13). Bij één persoon vond geen aanpassing plaats aan de calciumarme voeding. De calciumbehoefte bij deze persoon werd bepaald op 890 mg/dag. Omdat de calciumbehoefte bij de oudere proefpersonen hoger was dan bij de jongere proefpersonen bestond de indruk dat bij de ouderen de adaptatie aan de calciumarme voeding geringer was.

Uit onderzoek bij groepen pre- en postmenopauzale vrouwen bleek bij een gemiddelde calciuminneming van 660 mg calcium/dag in beide groepen de calciumbalans gemiddeld licht negatief te zijn (14,15,16,17). Bij de groep premenopauzale vrouwen werd berekend dat bij een inneming van gemiddeld 990 mg calcium/dag de calciumbalans in evenwicht zou zijn. Bij de groep postmenopauzale vrouwen was de balans door een hogere calciumuitscheiding met de urine en een lagere absorptie van calcium in de darm meer negatief. Voor deze groep werd berekend dat een inneming van gemiddeld 1500 mg calcium/dag nodig zou zijn om de balans in evenwicht te brengen.

#### *Factoriële methode.*

Endogeen calcium dat in de darm wordt uitgescheiden, wordt bij een lage calciumvoorziening met de voeding gedeeltelijk weer gereabsorbeerd. Het gevolg is dat de hoeveelheid endogeen calcium die met de feces wordt uitgescheiden toeneemt (tot ca. 150 mg/dag) bij een toenemende hoeveelheid calcium in de voeding. Bij een zeer lage calciuminneming van 75-175 mg/dag bedraagt de endogeen-fecale calciumexcretie ca. 85 mg/dag (18,19). De calciumuitscheiding in de urine bedraagt bij een theoretisch calciumvrije voeding ca 100 mg/dag, tenminste zolang het calciumgehalte van het plasma niet lager wordt dan de ondergrens van de normaalwaarde (2,20 mmol/l) (12). Het calciumverlies via de huid, dat in balansonderzoeken meestal wordt verwaarloosd bedraagt ca. 10 mg/dag (20).

Uit deze gegevens kan worden afgeleid dat de endogene verliezen minimaal ca. 200 mg/dag bedragen. In combinatie met gegevens over de werkelijke absorptie

Tabel 16.1. Calciumbehoefte van volwassenen op basis van resultaten van balansonderzoekingen.

deel-nemers	n	omschrijving	gemiddelde behoefte	
			mg/dag	mg/kg
m	107	volwassenen		9,75
m	19	jong volwassenen	644	9,2
?	13	jong volwassenen		7,4
m+v	7	jong volwassenen	662	10,7
v	124	jong volwassenen	810	12,5
v	9	jong volwassenen	750	
m	10	volwassenen	200	3,3
m	23	volwassenen	430	6,1
m+v	84	volwassenen	578	8,4
m	8	ouderen	1031	
v	8	ouderen	923	16,7
v	9	ouderen	900	
v	136	ouderen	830	
v	18	ouderen	1700	
v	41	post-menopauzaal	1504	

Bron: (19)

## calcium

van calcium in de darm (zie §16.2.6.) kan hieruit de minimumbehoefte aan calcium worden afgeleid.

### 16.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.

Er zijn slechts weinig gegevens bekend over de calciumbehoefte bij zuigelingen, kinderen en adolescenten. Resultaten van balansonderzoeken verschaffen weinig of geen inzicht in de calciumbehoefte van deze categorieën. Doordat de calciumbalans bij deze groepen per definitie positief is, is deze in het kader van het vaststellen van de calciumbehoefte moeilijk te interpreteren. Wel is het mogelijk om op basis van een factoriële methode een indruk te krijgen over de behoefte. Bij de door de commissie gehanteerde methode worden per leeftijdscategorie berekeningen gemaakt van de hoeveelheid calcium die tijdens de groei in het lichaam wordt vastgelegd (calciumaccretie) en van de gemiddelde calciumuitscheiding met de urine. Omdat er geen gegevens zijn om de omvang van de endogeen-fecale calciumuitscheiding per leeftijdscategorie te berekenen, wordt gebruik gemaakt van schattingen voor de schijnbare absorptie van calcium. Hierin zijn namelijk de endogeen-fecale calciumverliezen verdisconteerd. Bij het schatten van deze absorptiepercentages wordt rekening gehouden met het feit dat bij een verhoogde calciumbehoefte het absorptiepercentage toeneemt (21).

Bij de berekeningen van de hoeveelheid calcium die in het lichaam wordt vastgelegd, wordt ervan uitgegaan dat deze hoeveelheid bij de geboorte 9 g calcium/kg lichaamsgewicht bedraagt. Bij volwassen mannen wordt uitgegaan van een hoeveelheid calcium van 17 g/kg lichaamsgewicht, bij volwassen vrouwen van een hoeveelheid van 15 g calcium/kg lichaamsgewicht (22). Voor de tussenliggende leeftijdscategorieën zijn hierover geen gegevens beschikbaar. Wel kan voor deze groepen met behulp van lineaire interpolatie een schatting worden gemaakt op basis van de toeneming van het mineraalgehalte van de radius. Dit gehalte neemt toe van ca. 0,07 g/cm radius bij de geboorte tot 1,30 g/cm radius bij volwassen mannen en 1,00 g/cm radius bij volwassen vrouwen (23). De op deze wijze geschatte calciumgehalten per kg lichaamsgewicht voor de verschillende leeftijdscategorieën worden vermeld in tabel 16.2. Met behulp van het lichaamsgewicht kan vervolgens de calciumaccretie per leeftijdscategorie worden berekend (tabel 16.3).

Tabel 16.2. Toeneming van botmineraalgehalte, lichaamsgewicht en lichaamsvoorraad calcium.

categorie/ leeftijd jr	botmineraal- gehalte <sup>1)</sup> g/cm radius	lichaams- gewicht kg	lichaamsvoor- raad calcium g/kg
0-½	0,07-0,15	3,5-7	9,0-9,5
½-7	0,15-0,46	7-22	9,5-11,5
7-10	0,46-0,60	22-35	11,5-12,4
meisjes			
10-16	0,57-0,87	35-57	12,2-14,2
16-19	0,87-0,93	57-59	14,2-14,6
jongens			
10-16	0,64-1,08	35-64	12,7-15,6
16-19	1,08-1,25	64-72	15,6-16,7

<sup>1)</sup> Bron: (23)

De calciumuitscheiding met de urine wordt berekend door extrapolatie van de uitscheiding bij volwassenen op basis van het metaboolgewicht (lichaamsgewicht<sup>2/3</sup>). De uitscheiding bij volwassenen wordt geschat op 150 mg/dag, hetgeen overeenkomt met 6 mg/kg metaboolgewicht (12). De op deze wijze berekende uitscheiding van calcium met de urine bij de verschillende leeftijdsgroepen is vermeld in tabel 16.3. In deze tabel wordt tevens een overzicht gegeven van de door de commissie gekozen trajecten voor de schijnbare absorptie.

**Zuigelingen.**

Het calciumgehalte van moedermelk bedraagt gemiddeld ca. 300 mg/l (1,24). De beschikbaarheid van calcium uit moedermelk is hoog, hetgeen wordt veroorzaakt door een hoog lactosegehalte en een verhoudingsgewijs laag gehalte aan eiwit, fosfaat en natrium (zie §16.2.4.). Bij een inneming van 800 ml moedermelk per dag bedraagt de calciumvoorziening van de zuigeling ca. 240 mg calcium/dag. Uit tabel 16.3 blijkt dat voor de leeftijdscategorie van 0-½ jaar de accretie kan worden berekend op 192 mg/dag (25).

De beschikbaarheid van calcium uit flesvoeding is lager dan die uit moedermelk. In een onderzoek van Ziegler en Fomon werd een gemiddelde schijnbare absorptie vastgesteld van 48% bij zuigelingen die werden gevoed met een lactose-bevattende volledige zuigelingenvoeding (26). Een schijnbare absorptie van 40-50% wordt, gelet op de hoge calciumbehoefte gedurende de groei, tot de leeftijd van ½ jaar reëel geacht.

**Kinderen.**

De berekende calciumaccretie bedraagt voor de leeftijd van ½-10 jaar 90-120 mg/dag (tabel 16.3). Deze waarden komen goed overeen met berekeningen van de American Academy of Pediatrics, die op grond van resultaten van fotonabsorptiometrisch onderzoek van de metacarpale cortex voor deze leeftijdscategorie uitkomt op een calciumaccretie van 80-120 mg/dag (22). Omdat in de leeftijd van ½-10 jaar beduidend minder calcium per dag wordt vastgelegd, wordt de schijnbare absorptie geschat op 25-35%.

**Adolescenten.**

Tijdens de groeispurt wordt beduidend meer calcium in het lichaam vastgelegd dan tijdens de jaren die aan deze periode voorafgaan. In verband hiermee wordt voor de leeftijdscategorie van 10-16 jaar uitgegaan van een schijnbare absorptie van 30-40%. Voor meisjes in de leeftijd van 10-16 jaar bedraagt de calciumaccretie gemiddeld 175 mg/dag (tabel 16.3). Tijdens de piek van de groeispurt zou de accretie 210-240 mg calcium/dag bedragen (22). Voor jongens in de leeftijd van 10-16 jaar is een gemiddelde calciumaccretie berekend van 253 mg/dag (tabel 16.3). Door de American Academy of Pediatrics wordt voor deze groep voor de piek van de groeispurt een traject opgegeven van 290-400 mg calcium/dag (22). Na de groeispurt is de accretie verminderd tot gemiddeld 36 mg calcium/dag bij vrouwen en 140 mg/dag bij mannen. Aangenomen wordt dat de schijnbare absorptie afneemt tot 25-35%.

**16.2.3. Zwangerschap en lactatie.**

Gedurende de zwangerschap wordt door de foetus gemiddeld 27 g calcium vastgelegd, het grootste deel hiervan in het laatste trimester.

**Tabel 16.3. Accretie, excretie met de urine en schijnbare absorptie van calcium.**

categorie/ leeftijd jr	accretie mg/dag	excretie met urine mg/dag	schijnbare absorptie %
0-½ <sup>1)</sup>	192	20	40-50
½-7	93	44	25-35
7-10	118	74	25-35
meisjes			
10-16	175	105	30-40
16-19	36	126	25-35
jongens			
10-16	253	111	30-40
16-19	140	142	25-35

1) Geldt voor zuigelingen die niet worden gevoed met moedermelk.

## *calcium*

De calciumaccretie door de foetus gedurende de laatste 6 maanden van de zwangerschap kan worden berekend op 150 mg/dag.

In onderzoek is gebleken dat na de 20e week van de zwangerschap bij een gelijkblijvende calciuminneming van 760 mg/dag de absorptie toeneemt met 150 mg/dag (27). Dit duidt erop dat de zwangere vrouw door een verhoogde calciumabsorptie in de extra calciumbehoefte kan voorzien.

De calciumuitscheiding via moedermelk bedraagt gemiddeld ca. 240 mg/dag. Aangenomen wordt dat tijdens de lactatieperiode de absorptie van calcium is verhoogd. Het is echter niet duidelijk of een inneming van 700-900 mg calcium/dag voldoende is om de uitscheiding met de moedermelk volledig te compenseren (22).

### **16.2.4. Factoren in de voeding die de behoefte aan calcium beïnvloeden.**

#### *Vitamine D.*

Vitamine D is essentieel voor de calciumabsorptie in de darm. Bij een geringe calciuminneming wordt de omzetting van 25-hydroxy-vitamine D in 1,25-dihydroxy-vitamine D in de nieren gestimuleerd, waarna deze laatste metaboliet zich bindt aan receptoren in het slijmvlies van duodenum en jejunum. Dit veroorzaakt de vorming van een aantal membraan-gebonden calciumbindende eiwitten en één niet-membraan-gebonden calciumbindend eiwit. Het resultaat is een verhoogd actief calciumtransport. Dit vitamine D afhankelijke transport maakt aanpassing aan een calciumarme voeding mogelijk. Een suboptimale vitamine D status zal de behoefte aan calcium doen toenemen (28).

#### *Fosfaat en eiwit.*

Uit een groot aantal onderzoeken is gebleken dat fosfaat in de vorm van orthofosfaat of glycerolfosfaat bij volwassenen geen significante invloed heeft op de calciumabsorptie of op de calciumbalans (29). Polyfosfaat bleek de calciumabsorptie te verminderen (30).

Fosfaat verlaagt de calciumuitscheiding met de urine. Het is vrijwel zeker dat dit wordt veroorzaakt door stimulering van de bijnierhormoonsecretie (31). Bij proefdieren zou deze stimulering worden veroorzaakt door complexvorming van endogeen-calcium met fosfaat in de darm en een daaropvolgende lichte daling van de plasmacalciumconcentratie (32). Ouderen hebben doorgaans een slechtere nierfunctie en een lagere calciumabsorptie. Bij hen zal een fosfaatrijke voeding (sneller dan bij de jonge volwassene) secundaire hyperparathyroïdie en verhoogde botresorptie tot gevolg hebben (zie §16.2.5.) (29). Het is waarschijnlijk dat op hogere leeftijd het remmend effect van fosfaat op de calciumuitscheiding door de nieren verdwijnt.

Door een hoge inneming van eiwit neemt de calciumuitscheiding met de urine toe. Dit wordt veroorzaakt door een toeneming van de glomerulusfiltratiesnelheid en een verminderde tubulaire reabsorptie van calcium in de nieren (31). Dit laatste hangt samen met een verhoogde uitscheiding van sulfaat, afkomstig van de oxydatie van zwavelhoudende aminozuren. In onderzoek bij jonge volwassenen is gebleken dat, wanneer aan een voeding met ca. 500 mg calcium en ca. 45 g eiwit gezuiverde eiwitten worden toegevoegd tot een totale hoeveelheid van  $\geq 95$  g, de calciumbalans

negatief wordt. Bij een hoge eiwitinneming (142 g/dag) bleek de calciumbalans negatief te zijn, onafhankelijk van het calciumgehalte van de voeding (33). Omdat eiwitrijke voedingsmiddelen van nature veel fosfaat bevatten, zal een hoge eiwitconsumptie meestal samengaan met een hoge inneming van fosfaat. Er werd al gesteld dat fosfaat de calciumuitscheiding met de urine verlaagt. Gebleken is dat deze remmende werking van fosfaat onvoldoende is om de hypercalciuretische werking van eiwit volledig te compenseren (34). Geconcludeerd kan worden dat eiwit de behoefte aan calcium verhoogt. Het is echter niet bekend in welke mate en in hoeverre het negatieve effect van een hoge eiwitinneming op de calciumstofwisseling kan worden gecompenseerd door een extra inneming van calcium en fosfaat.

#### *Natrium.*

Evenals eiwit verhoogt natrium de calciumuitscheiding met de urine (35). Bij proefdieren bleek dit een negatieve calciumbalans tot gevolg te hebben en te leiden tot ontkalking van het skelet (36). Bij jonge volwassenen kon de verhoogde calciumuitscheiding met de urine worden gecompenseerd door een verhoging van de calciumabsorptie in de darm als gevolg van stimulering van de secretie van bijschildklierhormoon en 1,25-dihydroxy-vitamine D (37). Het is niet uitgesloten dat bij ouderen dit compensatiemechanisme niet toereikend is. Hierdoor zou een hoog gebruik van keukenzout de calciumbehoefte verhogen.

#### *Voedingsvezel, fytaat en oxalaat.*

Voedingsvezel, fytaat en oxalaat kunnen de absorptie van calcium en andere metalen (magnesium, ijzer, zink) verminderen door vorming van onoplosbare metaalcomplexen in de darm (38,39). Het is nog onduidelijk of deze stoffen, in hoeveelheden zoals die in een gevarieerde voeding voorkomen, op langere termijn de calciumbalans of de botmassa beïnvloeden.

Voorts kunnen zemelen een negatief effect hebben op de botmineralisatie. Dit effect, dat door vitamine D kan worden tegengegaan, berust vermoedelijk op een verhoogde fecale uitscheiding van vitamine D metabolieten (40).

#### *Lactose.*

Lactose verhoogt de passieve absorptie van calcium (26). De werking berust vermoedelijk op een interactie tussen lactose en de luminale membraan van het darmslijmvlies, die tot gevolg heeft dat de permeabiliteit van de membraan toeneemt (41). Dit effect van lactose beperkt zich niet tot calcium. Ook de absorptie van andere metalen (magnesium, mangaan en vermoedelijk ook zink) wordt door lactose bevorderd (26,42). Door het gunstige effect op de calciumabsorptie draagt lactose bij tot de anti-rachitische werking van moedermelk (44).

#### *Alcohol.*

Chronisch overmatig gebruik van alcohol gaat gepaard met een verhoogde frequentie van osteoporose, osteomalacie en verminderde botmassa (44). Het is niet duidelijk wat de oorzaak is van deze verhoogde frequentie: de ethanol, chronische ziekten van lever en pancreas of onvolwaardige voeding (calciumtekort, vitamine D deficiëntie). Alcohol stimuleert de bijnier en verhoogt de produktie van cortisol. Corticosteroiden verlagen de vitamine D afhankelijke calciumabsorptie en kunnen osteoporose veroorzaken. Alcohol verhoogt acuut de calciumuitscheiding in de urine

## *calcium*

door verlaging van de tubulaire reabsorptie van calcium (45). Het is niet uitgesloten dat regelmatig overmatig gebruik van alcohol de calciumbehoefte verhoogt.

### *Cafeïne.*

Cafeïne verhoogt de calciumuitscheiding met de urine. De relatie is dosisafhankelijk (34,46). Bij jonge vrouwen was gedurende 3 uur na inneming van 150 of 300 mg cafeïne de calciumuitscheiding met de urine verhoogd met respectievelijk gemiddeld 8 en 26 mg (46). Deze hoeveelheden cafeïne komen overeen met 1-3 koppen koffie of 2-6 koppen thee.

### *Vet.*

Bij gezonde personen heeft de hoeveelheid vet in de voeding geen invloed op de calciumabsorptie (47). Bij malabsorptie van vet kan de calciumabsorptie sterk zijn verminderd als gevolg van de vorming van calciumzepen in de darm, in het bijzonder bij gebruik van verzadigd vet met lange-keten vetzuren (21).

### *Zuur/base-evenwicht.*

Uit resultaten van dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat zuurbelasting, bijvoorbeeld door middel van orale toediening van ammonium-chloride, de calciumuitscheiding met de urine verhoogt (48). Ook bij de mens wordt door een voeding met een overschot aan zuurvormende factoren de calciumuitscheiding met de urine verhoogd, als gevolg van een verminderde reabsorptie van calcium in de niertubuli (45). De zuurbelasting en de daardoor veroorzaakte verhoogde calciumuitscheiding zouden een verklaring kunnen zijn voor de geringere botdichtheid van Eskimo's in vergelijking met die van blanken in de Verenigde Staten (49) en voor de hogere botontkalkingsnelheid bij vrouwen die een omnivore voeding gebruiken in vergelijking met die bij vrouwen die zich vegetarisch voeden (50,51).

## **16.2.5. Andere factoren die de behoefte aan calcium beïnvloeden.**

Wanneer er sprake is van een verhoogde calciumbehoefte is in het algemeen de calciumabsorptie verhoogd. Deze situatie doet zich voor tijdens groei, zwangerschap en lactatie (21).

Met het ouder worden neemt de absorptie van calcium in de darm af, hetgeen gepaard gaat met een geleidelijke ontkalking van het skelet (19,21,44). De oorzaak van de verminderde calciumabsorptie is niet bekend. Bij vrouwen begint het proces van de botontkalking kort voor het optreden van de menopauze. Gedurende de menopauze vindt er een versnelling van dit proces plaats, hetgeen bij sommige vrouwen leidt tot post-menopauzale osteoporose (osteoporose type I). Wanneer op hogere leeftijd osteoporose ontstaat, wordt gesproken van seniele osteoporose (osteoporose type II).

Door gebrek aan lichamelijke activiteit of door het ontbreken van de zwaartekracht (ruimtevaart) neemt de botresorptie en de calciumuitscheiding met de urine sterk toe, terwijl de calciumabsorptie juist daalt. Daardoor wordt de calciumbalans negatief. Inneming van extra oraal calcium heeft hierop geen invloed (19). Oefenprogramma's (fysieke belasting) blijken daarentegen de calciumbalans te kunnen verbeteren (19).



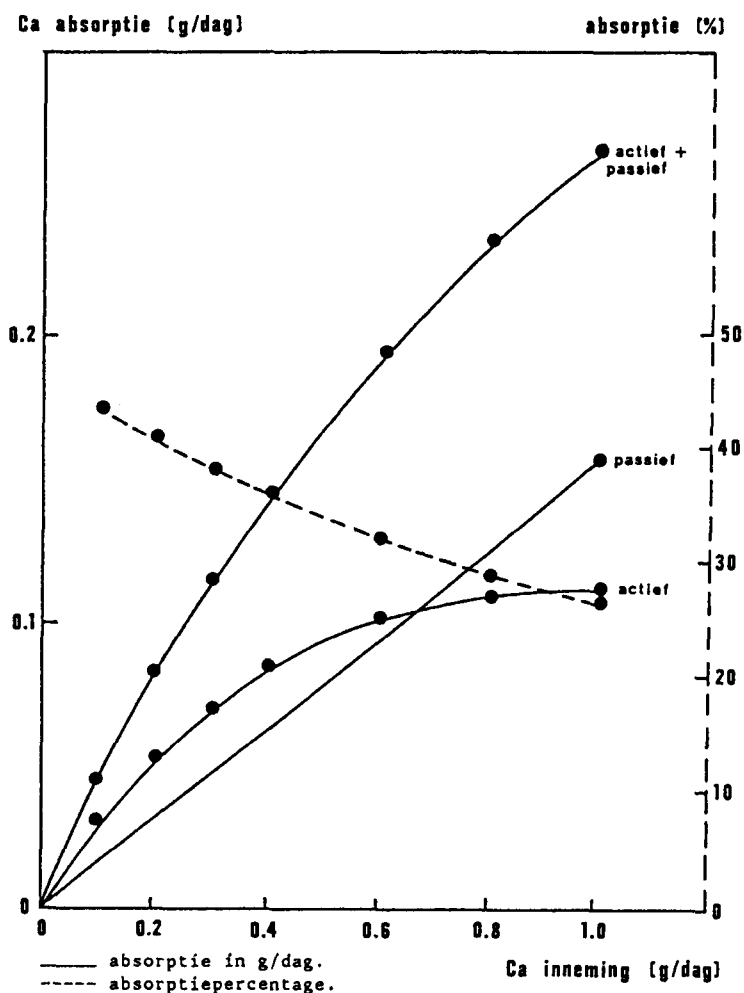
### 16.2.6. Biologische beschikbaarheid.

Uit figuur 16.1 blijkt dat het absorptiepercentage van calcium afneemt naarmate de inneming toeneemt. De absolute hoeveelheid die wordt geabsorbeerd blijft echter toenemen met toenemende inneming.

Eén en ander kan worden afgeleid uit de vergelijking van Heaney et al. waarin op groepsniveau het verband tussen de calciuminneming ( $x$ ) en de calciumabsorptie ( $y$ ) is uitgewerkt (14). Met deze vergelijking is te berekenen dat bij een lage calciuminneming (bijvoorbeeld 200 mg/dag) de werkelijke absorptie ca. 40% bedraagt. Overigens moet worden opgemerkt, dat interindividueel de absorptie bij een zelfde calciuminneming een grote variatie kan vertonen.

Bij jonge volwassenen die een voeding gebruikten met relatief weinig calcium (500-600 mg/dag) werd een schijnbare absorptie bepaald van 30%, hetgeen overeenkomt met een werkelijke absorptie van ca. 45% (52,53). Uit onderzoek van de groep van Spencer kan worden berekend dat bij een inneming van ruim 200 mg/dag de werkelijke absorptie 40-55% bedraagt (54).

Figuur 16.1. De absorptie van calcium.



Bron: (14)

### 16.2.7. Relatie calciumneming, botdichtheid en fractuurfrequentie.

Ten aanzien van aanbevelingen voor de calciumneming wordt regelmatig naar voren gebracht dat niet is gebleken dat in landen waar de calciumneming geacht wordt laag te zijn (niet hoger dan ca. 400 mg/dag), zoals in de meeste landen in de tropen, de skeletontwikkeling achterblijft of osteoporose frequenter voorkomt. In landen met een *zuivelcultuur* zou de calciumneming onnodig hoog zijn (55). Deze veronderstelling zou voorts worden ondersteund door het feit dat in epidemiologisch onderzoek meestal geen of slechts zeer zwakke correlaties worden gevonden tussen de hoeveelheid calcium in de voeding en de botdichtheid (19,56,57). Een uitzondering hierop vormt het onderzoek van Matkovic et al. (58). Hierbij moet echter een aantal kanttekeningen worden gemaakt. In de eerste plaats is de beschikbare informatie over de calciumneming in de tropen beperkt. Zo wordt in bepaalde situaties niet altijd rekening gehouden met (naar westerse begrippen) afwijkende voedingsgewoonten zoals het eten van botten van kleine zoogdieren en vogels, het eten van visgraten, sprinkhanen, termieten en larven, het gebruik van kalkrijk water voor de bereiding van voedsel en het eten van aarde, hoewel de beschikbaarheid van calcium uit deze *extra bronnen* een onzekere factor is. Deze calciumbronnen kunnen samen met basisvoedingsmiddelen, zoals granen, noten, knollen, zaden, wortels enz. tot een calciumneming leiden die hoger is dan 400 mg/dag (15). In de tweede plaats moet worden opgemerkt dat in de tropen meestal minder eiwit en keukenzout met de voeding worden ingenomen, terwijl de voorziening met vitamine D (zonlicht) juist zeer ruim is. Deze factoren dragen bij tot een relatief lage calciumbehoefte.

Daartegenover staat dat in westerse landen personen met osteoporose over het algemeen een lagere calciumneming blijken te hebben dan personen waarbij geen osteoporose is vastgesteld (19). Voorts constateert de groep van Matkovic in Joegoslavië, zowel bij mannen als bij vrouwen, een hogere botdichtheid en minder collumfracturen in een district met veel veehouderij (calciumneming gemiddeld ca. 1000 mg/dag) dan in een district met hoofdzakelijk akkerbouw (calciumneming gemiddeld ca. 450 mg/dag) (58). Een verband tussen calciumneming en osteoporose wordt ook verondersteld op grond van het feit dat deze ziekte frequenter voorkomt bij personen met lactase-deficiëntie die weinig melk en melkproducten gebruiken en daardoor weinig calcium innemen (59,60). Tenslotte blijkt uit resultaten van interventie-onderzoeken dat inneming van extra calcium in de vorm van tabletten (ca. 1000 mg calcium/dag, al dan niet in combinatie met vitamine D) botontkalking kan vertragen (61,62,63,64,65,66). Deze onderzoeksresultaten worden bevestigd door onderzoek van de groep van Horowitz waarin de inneming van extra calcium (oraal 1000 mg/dag) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose leidde tot een verlaging van de hydroxyproline-uitscheiding met de urine, hetgeen duidt op een verminderde botafbraak (67).

### 16.2.8. Toxiciteit.

De mogelijke gevolgen van een overmatige calciumneming zijn hypercalciëmie, hypercalciurie, urinewegstenen, verkalking van zachte weefsels (nieren, bloedvaatwand) en onderdrukking van de botstofwisseling. Een dagelijkse inneming van maximaal 2500 mg wordt onschadelijk geacht, met uitzondering voor personen met actief urinsteenlijden, hyperparathyroidie, sarcoïdose of nierinsufficiëntie (29).

### **16.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

In het algemeen geldt dat in landen met een relatief hoge consumptie van eiwit en natrium en een minder ruime voorziening met vitamine D (zonlicht) zoals in Nederland de behoefte aan calcium relatief hoog is.

#### **16.3.1. Minimumbehoefte.**

De resultaten van de factoriële evaluatie geven aan dat bij een minimale calciuminneming de endogene verliezen bij volwassenen ca. 200 mg/dag bedragen (§16.2.1.). Hierbij moet worden opgemerkt dat indien het calciumgehalte van de voeding toeneemt de endogene verliezen eveneens toenemen. Uit de gegevens over de beschikbaarheid (§16.2.6.) kan worden geconcludeerd dat de werkelijke absorptie van calcium bij lage tot zeer lage inneming ten hoogste ca. 55% zal zijn. Dit impliceert dat de minimumbehoefte voor volwassenen hoger is dan 400 mg calcium per dag, hetgeen overeenkomt met de resultaten van de balansonderzoeken die bij deze groep zijn uitgevoerd (§16.2.1.). In deze balansonderzoeken is echter een grote spreiding waargenomen in de behoefte aan calcium. Op grond hiervan wordt uit veiligheidsoverwegingen de minimumbehoefte van volwassenen vastgesteld op 400-600 mg/dag. Uit de resultaten van de balansonderzoeken zou voorts kunnen worden geconcludeerd dat de minimumbehoefte van ouderen, en in het bijzonder van de vrouw na de menopauze, hoger is dan die van de jongere volwassene. Het is echter zeer de vraag of het wel juist is om de calciumbehoefte van ouderen af te leiden uit het in evenwicht zijn van de calciumbalans. Een zekere mate van botontkalking bij de ouder wordende mens kan namelijk worden gezien als een onderdeel van de involutie van alle organen die op hogere leeftijd optreedt. De commissie is van mening dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om een afzonderlijke minimumbehoefte voor de oudere te motiveren. Wel kan worden gesteld dat deze behoefte dichterbij de bovengrens van bovengenoemde spreiding (400-600 mg/dag) zal liggen.

Voor de overige (leeftijds)groepen kan op dit moment geen minimumbehoefte worden vastgesteld.

#### **16.3.2. Adequaat gebied van inneming.**

Uit een inventarisatie van de resultaten van een groot aantal gecontroleerde onderzoeken blijkt dat de interindividuele variatie in de calciumabsorptie en de calciumuitscheiding met de urine ca. 35% bedraagt. Toepassing van dit percentage op het traject van de minimumbehoefte levert een adequaat gebied van inneming op van 700-1000 mg calcium/dag. Op basis van de resultaten van balansonderzoeken (§16.2.1.) acht de commissie het wenselijk dit adequaat gebied van inneming te differentiëren naar volwassenen tot 50 jaar en volwassenen van 50 jaar en ouder.

Het adequate gebied van inneming voor volwassenen tot 50 jaar wordt door de commissie vastgesteld op 700-900 mg calcium/dag. Voor volwassenen van 50 jaar en ouder wordt een adequaat gebied van inneming aangehouden van 800-1000

mg calcium/dag. Omdat gebleken is dat het proces van botontkalking door middel van een extra calciuminneming niet kan worden voorkomen, acht de commissie een hogere calciuminneming niet noodzakelijk. Een vertraging van het proces van botontkalking kan volgens de commissie worden gerealiseerd door naast de beperkte verhoging van de calciuminneming, zorg te dragen voor een beperking van de natriuminneming, een goede vitamine D voorziening en een stimulering van de lichamelijke activiteit.

Voor de overige leeftijdscategorieën wordt op basis van de factoriële methode (§16.2.2.) met behulp van de gegevens in tabel 16.3 een adequaat gebied van inneming vastgesteld als aangegeven in tabel 16.4.

Gezien de hoge behoefte aan calcium wordt voor zuigelingen voor de schijnbare absorptie uitgegaan van 40-50%. Op basis van dit percentage kan het adequaat gebied van inneming voor zuigelingen die worden gevoed met flesvoeding worden berekend op 75-90 mg calcium/kg lichaamsgewicht. Wanneer een zuigeling wordt gevoed met moedermelk bedraagt de calciumvoorziening van de zuigeling ca. 240 mg per dag. Door de hogere beschikbaarheid van calcium uit moedermelk is deze hoeveelheid voldoende om in de behoefte te voorzien.

Als wordt uitgegaan van een schijnbare absorptie van 25-35% kan het adequate gebied van inneming voor de leeftijd van 1/2-7 jaar worden geschat op 400-600 mg calcium/dag en voor de 7-10 jarigen op 600-800 mg calcium/ dag.

In verband met de verhoogde behoefte die wordt veroorzaakt door de groeispurt, wordt voor de pubertijd uitgegaan van een schijnbare absorptie van 30-40%. Voor meisjes in de leeftijd van 10-16 jaar resulteert dit in een adequaat gebied van inneming van 700-1000 mg calcium/dag; voor jongens van 10-16 jaar 900-1200 mg. Tijdens de piek van de groeispurt kan de behoefte verhoogd zijn tot 1500 mg/dag. De ondergrens van 700 mg bij meisjes en van 900 mg bij jongens heeft betrekking op de behoefte van adolescenten die nog niet in de groeispurt zijn. Na de groeispurt is de calciumaccretie sterk verminderd en kan, wanneer wordt uitgegaan van een schijnbare absorptie van 25-35%, het adequaat gebied van inneming voor 16-19 jarige meisjes op 700-900 mg calcium/dag worden geschat en voor 16-19 jarige jongens op 800-1100 mg calcium/dag.

Voor zwangeren is berekend dat het door een verhoogde absorptie mogelijk is bij een inneming van 700-900 mg calcium/dag volledig in de behoefte te voorzien. Uit veiligheidsoverwegingen wordt

Tabel 16.4. Adequaar gebied van inneming voor calcium per dag.

categorie/ leeftijd jr	mg <sup>1)</sup>
zuigelingen	
0-1/2	75-90 <sup>2)</sup>
1/2-1	400-600
jongens	
1-4	400-600
4-7	400-600
7-10	600-800
10-13	900-1200 <sup>3)</sup>
13-16	900-1200 <sup>3)</sup>
16-19	800-1100
meisjes	
1-4	400-600
4-7	400-600
7-10	600-800
10-13	700-1000
13-16	700-1000
16-19	700-900
mannen	
19-22	700-900
22-50	700-900
50-65	800-1000
≥65	800-1000
vrouwen	
19-22	700-900
22-50	700-900
50-65	800-1000
≥65	800-1000
zwangeren	800-1000
zogenden	900-1100

- 1) Getallen zijn afgerond op eenheden van 100 mg; de ondergrens correspondeert met de bovengrens van de absorptie en de bovengrens met de ondergrens van de absorptie.
- 2) Uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht. Geldt voor zuigelingen die niet worden gevoed met moedermelk.
- 3) Tijdens de piek van de groeispurt kan de behoefte zijn verhoogd tot 1500 mg calcium per dag.

echter tijdens de zwangerschap het adequate gebied van inneming geschat op 800-1000 mg calcium/dag.

Omdat niet duidelijk is of de calciumuitscheiding via moedermelk volledig kan worden gecompenseerd door een verhoogde absorptie wordt het adequate gebied van inneming tijdens de lactatieperiode op 900-1100 mg calcium/dag gesteld.

Het adequate gebied van inneming voor de verschillende categorieën is weergegeven in tabel 16.4.

#### 16.4. LITERATUUR

1. Commissie Nederlandse voedingsmiddelentabel. Nederlandse voedingsmiddelentabel. 35e druk. 's-Gravenhage: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1987.
2. Avioli LV. Calcium and phosphorus. In: Goodhart RS, Shils ME, eds. *Modern nutrition in health and disease*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 294-309.
3. Radez JE, et al. Calcium and phosphorus deficiency in rats: effects on PTH and 1,25-dihydroxyvitamin D-3. *Am J Physiol* 1979; 236: E118-22.
4. Volpin G, Salomon CD. Effect of a calcium-deficient diet on the metatarsal bones of rats of different ages. *Isr J Med Sci* 1978; 14: 379-83.
5. Sevastikoglou JA, et al. Reversibility of osteoporosis in adult rats by calcium deficiency. Long- and short-term observations. *Calcif Tiss Res* 1977; 22, Suppl: 260-5.
6. Ambrus JL, et al. Studies on osteoporosis. 1. Experimental models. Effect of age, sex, genetic background, diet, steroid and heparin treatment on calcium metabolism of mice. *Res Comm Chem Pathol Pharm* 1978; 22: 3-14.
7. Blanusa M, et al. Kinetic parameters of calcium metabolism and femur morphometry in rats. 2. Influence of ovariectomy and dietary calcium. *Pflügers Archiv* 1978; 375: 239-44.
8. Irving JT. Calcium and phosphorus metabolism. New York: Academic Press, 1973.
9. Maltz HE, et al. Calcium deficiency rickets and the renal response to calcium infusion. *Pediatrics* 1970; 46: 865-70.
10. Kooh SW, et al. Rickets due to calcium deficiency. *New Engl J Med* 1977; 297: 1264-6.
11. Pettifor JM, et al. Calcium deficiency in rural black children in South Africa, a comparison between rural and urban communities. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2477-83.
12. Marshall DH, et al. Calcium, phosphorus and magnesium requirement. *Proc Nutr Soc* 1976; 35: 163-73.
13. Malm OJ. Calcium requirement and adaptation in adult man. *Scand J Clin Lab Invest* 1958; 10: Suppl 36.
14. Heaney RP, et al. Calcium absorption as a function of calcium intake. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 881-90.
15. Heaney RP, et al. Calcium balance and calcium requirements in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1603-11.
16. Heaney RP, et al. Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 964-70.
17. Heaney RP, et al. Menopausal changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 953-63.
18. Spencer H, et al. Effect of calcium on phosphorus metabolism in men. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 219-25.
19. Heaney RP, et al. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 986-1013.
20. Allen LH, et al. Protein-induced hypercalciuria: A longer term study. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 741-9.
21. Allen LH. Calcium bio-availability and absorption: A review. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 783-808.
22. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Calcium requirements in infancy and childhood. *Pediatrics* 1978; 62: 826-34.
23. Mazess RB, Cameron JR. Bone mineral content in normal US whites. Chicago: International Conference of Bone Mineral Measurement, 1973; 228-37.
24. Renner E. Milk and dairy products in human nutrition. München: Volkswirtschaftlicher Verlag, 1983.
25. Roberts CC, et al. Adequate bone mineralization in breast-fed infants. *J Pediatrics* 1981; 99: 192-6.
26. Ziegler EE, Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in infancy. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 1983; 2: 288-94.
27. Heaney RP, Skillman TG. Calcium metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrin Metab* 1971; 33: 661-70.
28. Schaafsma G, De Waard H. Het gunstige effect van geringe huidpigmentatie en van lactosetolerantie bij vitamine D-arme voeding in noordelijke gebieden. *Voeding* 1982; 43: 401-4.
29. Schaafsma G. The influence of dietary calcium and phosphorus on bone metabolism. Wageningen: Proefschrift, 1981.
30. Zemel MB, Linkswiler HM. Calcium metabolism in the young adult male as affected by level and form of phosphorus intake and level of calcium intake. *J Nutr* 1981; 111: 315-24.

## calcium

31. Yuen DE, et al. Effect of dietary protein on calcium metabolism in man. *Nutr Abstr Rev* 1984; 54: 447-59.
32. Draper HH, Scythes CA. Nutrition and aging bone loss symposium; calcium, phosphorus and osteoporosis. *Fed Proc* 1981; 40: 2435-8.
33. Linkswiler HM, et al. Calcium retention of young adult males as affected by level of protein and of calcium intake. *Trans NY Acad Sci* 1974; 36: 333-40.
34. Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med* 1982; 99: 46-55.
35. Castenmiller JJM, et al. The effect of dietary sodium on urinary calcium and potassium excretion in normotensive men with different calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 52-60.
36. Goulding A. Effects of dietary NaCl supplements on parathyroid function, bone turnover and bone composition in rats taking restricted amounts of calcium. *Mineral Electrolyte Metab* 1980; 4: 203-8.
37. Breslau NA, et al. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 369-73.
38. Ali R, et al. Nutritional significance of dietary fiber: effect of nutrient bio-availability and selected gastro-intestinal functions. *J Agric Food Chem* 1981; 29: 465-72.
39. Van Dokkum W. Dietary recommendations and mineral utilization. Amsterdam: Proefschrift, 1984.
40. Batchelor AJ, Compston JE. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxyvitamin D-3, in subjects receiving a high fibre diet. *Br J Nutr* 1983; 49: 213-6.
41. Armbrrecht HJ, Wasserman RH. Enhancement of Ca<sup>++</sup> uptake by lactase in the rat small intestine. *J Nutr* 1976; 106: 1265-71.
42. Grishan FK, et al. The effect of lactose on the intestinal absorption of calcium and zinc in the rat during maturation. *Ped Res* 1982; 16: 566-8.
43. Schaafsma G, De Waard H. De anti-rachitische werking van moedermelk; vitamine D-sulfaat of lactose. *Voeding* 1982; 43: 398-404.
44. Spencer H, et al. Factors contributing to calcium loss in aging. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 776-87.
45. Lemann J, et al. Urinary calcium excretion in human beings. *New Engl J Med* 1979; 301: 535-41.
46. Massey LK, Wise KJ. The effect of dietary caffeine on urinary excretion of calcium, magnesium, sodium and potassium in healthy young females. *Nutr Res* 1984; 4: 43-50.
47. Van Dokkum W, et al. Effect of variations in fat and linoleic acid intake on the calcium, magnesium and iron balance of young men. *Ann Nutr Metab* 1983; 27: 361-9.
48. Barzell US, Jowsey J. The effects of chronic acid and alkali administration on bone turnover in adult rats. *Clin Sci* 1969; 36: 517-24.
49. Mazess RB, Mather W. Bone mineral content of North Alaskan Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 916-20.
50. Marsh AG, et al. Cortical bone density of adult lacto-ovo-vegetarian and omnivorous women. *J Am Diet Ass* 1980; 76: 148-51.
51. Marsh AG, et al. Bone mineral mass in adult lacto-ovo-vegetarian and omnivorous males. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 453-6.
52. Kim Y, Linkswiler HM. Effect of level of protein intake on calcium metabolism and on parathyroid and renal function in the adult human male. *J Nutr* 1979; 109: 1399-1404.
53. Schuette SA, Linkswiler HM. Effects of Ca and P metabolism in humans by adding meat, meat plus milk, or purified proteins plus Ca and P to a low protein diet. *J Nutr* 1982; 112: 338-49.
54. Spencer H, et al. Effect of a high protein (meat intake) on calcium metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 2167-80.
55. Walker ARP. The human requirement of calcium: Should low intakes be supplemented? *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 518-30.
56. Garn SM. The earlier gain and later loss of cortical bone in nutritional perspective. Springfield: Charles C. Thomas, 1970.
57. Garn SM, et al. Calcium intake and bone quality in the elderly. *Ecol of Food and Nutr* 1981; 10: 131-3.
58. Matkovic V, et al. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 540-9.
59. Newcomer AD, et al. Lactase deficiency: prevalence in osteoporosis. *Ann Int Med* 1978; 89: 218-220.
60. Anoniem. Metabolic bone disease as a result of lactase deficiency. *Nutr Rev* 1979; 37: 72-3.
61. Horsman A, et al. Prospective trial of oestrogen and calcium in post-menopausal women. *Br Med J* 1977; 2: 789-92.
62. Recker RR, et al. Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1977; 87: 649-55.
63. Albanese AA, et al. Effect of a calcium supplement on serum cholesterol, calcium, phosphorus and bone density of normal, healthy elderly females. *Nutr Rep Inst* 1973; 8: 119-30.
64. Riggs BL, et al. Effects of oral therapy with calcium and vitamin D in primary osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 1139-44.
65. Lutwak L. Continuing need for dietary calcium throughout life. *Geriatrics* 1974; 29: 171-8.
66. Cohn SH, et al. High calcium diet and the parameters of calcium metabolism in osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 1246-53.
67. Horowitz M, et al. Effect of calcium supplementation on urinary hydroxyproline in osteoporotic post-menopausal women. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 857-9. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 857-9.

# 17. Fosfor

<b>17.1. INLEIDING</b>	<b>213</b>
17.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	213
17.1.2. Fysiologische betekenis	213
17.1.3. Deficiëntieverschijnselen	214
17.1.4. Bepaling van de fosforstatus	214
<b>17.2. FOSFORBEHOEFTE</b>	<b>214</b>
17.2.1. Inleiding	214
17.2.2. Volwassenen	215
17.2.3. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	215
17.2.4. Zwangerschap en lactatie	216
17.2.5. Biologische beschikbaarheid	216
17.2.6. Toxiciteit	216
<b>17.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	<b>217</b>
17.3.1. Adequaat gebied van inneming	217
<b>17.4. LITERATUUR</b>	<b>219</b>

*fosfor*



## 17.1. INLEIDING

### 17.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Fosfor (P, atoommassa 31,0) komt voor in een groot aantal verbindingen, waarvan fosfaten de belangrijkste zijn. De term fosfaat heeft betrekking op alle anionen, waarin fosfor in de geöxydeerde P(V)-vorm voorkomt. Zowel in het lichaam van de mens als in voedingsmiddelen komt fosfor uitsluitend voor als anorganisch fosfaat of als organisch-gebonden fosfaat.

Het menselijk lichaam maakt geen onderscheid tussen organisch-gebonden en anorganisch fosfaat in de voeding. De organische fosfaatverbindingen worden voor het grootste deel in de darm gehydrolyseerd en het lichaam kan bij voldoende aanbod van anorganisch fosfaat zelf organische fosfaatverbindingen synthetiseren (1).

Voedingsmiddelen die rijk zijn aan eiwit, bijvoorbeeld melk, vis, vlees, peulvruchten en brood, bevatten relatief veel fosfaat (2). Fosfaten worden door de voedingsmiddelenindustrie op ruime schaal gebruikt als additieven (voorbeelden zijn buffers, smeltzouten, emulgeermiddelen, complexvormers). In de Verenigde Staten is de bijdrage van deze additieven aan de fosfaatinneming meer dan 25% (3). In Duitsland en Engeland zou de fosfaatbijdrage van additieven minder dan 10% van de totale fosfaatinneming bedragen (4). Voor Nederland zijn hierover geen gegevens beschikbaar.

### 17.1.2. Fysiologische betekenis.

Het lichaam van een volwassen man bevat ca. 700 g fosfor, waarvan ca. 600 g zich in het skelet bevindt, hoofdzakelijk in de vorm van hydroxyapatiet. Het restant bevindt zich in tanden en kiezen, zachte weefsels en in de lichaamsvloeistoffen (1). Organische fosfaatverbindingen, bijvoorbeeld fosfolipiden, vormen een belangrijk structureel bestanddeel van alle lichaamscellen. Fosfaat is ook aanwezig in nucleïnezuren (RNA en DNA) en in energierijke verbindingen (zoals ATP en ADP). Ook zijn fosfaten als cofactor nauw betrokken bij vele enzymreacties van de koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling. Tenslotte zijn fosfaten van belang voor de handhaving van het zuur/base-evenwicht, zowel in de lichaamscellen als in het plasma.

In het plasma is fosfaat voornamelijk aanwezig in de vorm van  $\text{HPO}_4^{2-}$  met daarnaast een geringe hoeveelheid  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . De hoeveelheid anorganisch fosfaat in het plasma is in evenwicht met de hoeveelheid anorganisch fosfaat in het bot en de lichaamscellen, maar ook met de hoeveelheid organisch-gebonden fosfaat die is betrokken bij de celstofwisseling (5).

*fosfor*

### **17.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

*Bij dieren.*

Als gevolg van een tekort aan fosfor treden biochemische veranderingen op zoals hypercalciëmie, hypercalciurie, hypofosfatemie, een verlaagde secretie van het bijnierschors hormoon en een verhoogde productie van calcitriol door de nieren (6,7).

Fosfordeficiëntie leidt primair tot een verstoring van het mineralisatieproces van het botweefsel waarbij verschijnselen optreden, die overeenkomen met die welke zijn waargenomen bij rachitis en osteomalacie. Bij een ernstige fosfordeficiëntie ontstaat voorts een verstoring van de celstofwisseling (1). Bij de rat is als gevolg van een fosfortekort groeistilstand waargenomen.

*Bij de mens.*

Omdat fosfaatverbindingen in ruime mate in de voeding aanwezig zijn, komt fosfordeficiëntie door een tekort in de voeding niet voor. Fosfordepletie door een excessief gebruik van bepaalde geneesmiddelen (antacidan: bijvoorbeeld aluminiumhydroxyde), waarbij fosfaat aan aluminiumionen wordt gebonden, gaat gepaard met pijn in spieren en botten en gebrek aan eetlust (algehele malaise). Specifieke afwijkingen die hierbij optreden, zijn onder andere hemolytische anemie, dysfunctie van granulocyten, hypercalciëmie en de vorming van nierstenen. Voorts is het fosfaatgehalte van het bloed sterk gedaald en is de uitscheiding van fosfor met de urine slechts ongeveer 15 mg/dag (5).

### **17.1.4. Bepaling van de fosforstatus.**

De bepaling van de fosforstatus geschiedt op basis van het fosfaatgehalte in het bloed. De fosfaatconcentratie in het serum bij volwassenen varieert van 0,8-1,5 mmol/l. Dit gehalte is afhankelijk van de leeftijd, de fosfaatinname met de voeding en de hormoonstatus. De normaalwaarden bij jonge kinderen variëren van 1,3-1,9 mmol/l (5).

Met behulp van de bepaling van het mineraalgehalte van het bot kan de fosforstatus worden nagegaan.

## **17.2. FOSFORBEHOEFTE**

### **17.2.1. Inleiding.**

Naar de fosforbehoefte van de mens is nog maar weinig onderzoek verricht. Er bestaat geen strikte regulatie van het fosfaatgehalte van het bloed. De fosfaathomeostase wordt gereguleerd door de omvang van de fosfaatuitscheiding met de urine (5). Bij een hoge fosfaatinname wordt deze uitscheiding bevorderd door een remming van de tubulaire reabsorptie in de nieren onder invloed van de secretie van het bijnierschors hormoon. Indien de voeding weinig fosfaat bevat, daalt de fosforuitscheiding met de urine tot lage waarden. Bij een normale voeding wordt een fosforuitscheiding met de urine gerapporteerd van 500-600 mg/dag (8).

### 17.2.2. Volwassenen.

In onderzoek is bij een fosforinneming van 90 mg/dag hypofosfatemie, een verlaagde secretie van het bijschildklierhormoon, en een verhoogde productie van calcitriol waargenomen. Voorts was de uitscheiding van fosfor met de urine zeer sterk verlaagd (9). Dit wijst erop dat 90 mg fosfor/dag niet toereikend is om in de fosfaatbehoefte te voorzien. De resultaten van ruim 600 balansonderzoeken, die zijn uitgevoerd bij personen die 400 tot 4000 mg fosfor per dag innamen, geven aan dat binnen dit traject de fosfaatbalans niet negatief is. Hieruit kan worden afgeleid dat de minimum fosforbehoefte niet meer dan 400 mg/dag zal bedragen (10). Gegevens over de samenhang tussen de fosfaatinneming met de voeding en het fosfaatgehalte in het serum ontbreken. Indirect is uit de relatie tussen beide factoren met de fosforuitscheiding via de urine afgeleid dat een hoeveelheid van 400 mg fosfor/dag in de voeding voldoende is om het fosfaatgehalte van het plasma boven de ondergrens van de normaalwaarden te handhaven (10).

### 17.2.3. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.

Er zijn slechts weinig gegevens bekend over de fosforbehoefte bij kinderen. Bij de geboorte bedraagt de lichaamsvoorraad ca. 4,6 g per kg lichaamsgewicht. Deze hoeveelheid neemt geleidelijk toe tot ongeveer 10 g per kg lichaamsgewicht op volwassenen leeftijd.

De gewichtsverhouding tussen calcium en fosfor in moedermelk varieert van 2,0-2,2 bij een calciumgehalte van ca. 300 mg/l en een fosforgehalte van ongeveer ca. 150 mg/l. Deze verhouding tussen calcium en fosfor komt overeen met de gewichtsverhouding tussen deze elementen in het botweefsel. In dit verband is het opmerkelijk dat jonge ratten, die moeten kiezen tussen voeders met verschillende fosforgehalten maar een gelijkblijvend calciumgehalte een voeder kiezen met een calcium/fosforverhouding van 2,0. Op grond hiervan wordt het waarschijnlijk geacht dat de fosforretentie bij zuigelingen gelijk is aan de helft van de calciumaccretie (1).

Het fosforgehalte van moedermelk is relatief laag. Berekend kan worden dat de zuigeling gedurende de eerste maanden uit moedermelk niet voldoende fosfor kan opnemen om de fosforvoorraad van het lichaam te handhaven of te laten toenemen. De botmineralisatie blijft hierdoor tijdelijk achter. Het lage fosforgehalte van moedermelk en de gunstige calcium/fosforverhouding beschermt de zuigeling echter tegen tetanie.

Indien de voeding van de zuigeling meer dan 54 mg fosfor per kg lichaamsgewicht levert, bestaat er beneden de leeftijd van 3 maanden kans op tetanie door hypocalciëmie (11,12). De oorzaak hiervan is de op die leeftijd hoge reabsorptie van fosfaat in de nieren. De tetanie zal met name optreden bij een beperkte vitamine D en calciumvoorziening. In verband hiermee dient de calcium/fosforverhouding in de voeding niet te laag te zijn.

Internationaal wordt voor volledige zuigelingenvoeding een gewichtsverhouding tussen calcium en fosfor van minimaal 1,2 aanbevolen. Deze verhouding komt overeen met die in koemelk. Het fosforgehalte wordt daarbij op minimaal 25 mg en maximaal

## *fosfor*

54 mg/100 kcal gesteld (14). In Nederland wordt in de Regeling Volledige zuigelingenvoeding (Warenwet) uitgegaan van een gewichtsverhouding tussen calcium en fosfor van minimaal 1,5, waarbij de bovengrens voor fosfor op 90 mg/100 kcal wordt gesteld. Om bij de aanbevolen calciuminneming van 75-90 mg per kg lichaamsgewicht per dag (zie tabel 16.4) de kans op tetanie te voorkomen, zou de calcium/fosforverhouding volgens de commissie echter minimaal 1,7 moeten bedragen.

Boven de leeftijd van 3 maanden zal het vermogen van de nieren om fosfaat uit te scheiden toenemen, zodat de verhouding tussen calcium en fosfor minder kritisch wordt.

### **17.2.4. Zwangerschap en lactatie.**

Tijdens de zwangerschap wordt door de foetus gemiddeld ca. 16 g fosfor vastgelegd.

Het fosforgehalte van moedermelk bedraagt 150 mg/l, hetgeen bij een gemiddelde productie van 800 ml moedermelk per dag leidt tot een fosfor-uitscheiding van 120 mg per dag.

### **17.2.5. Biologische beschikbaarheid.**

De absorptie van fosfaat uit de darm is vrijwel lineair afhankelijk van de fosfaatinname met de voeding. Meer dan 60% van het met de voeding ingenomen fosfaat wordt geabsorbeerd (15,16). Een toenemende calciuminneming vermindert de absorptie van fosfaat en de uitscheiding ervan met de urine. Dit wordt toegeschreven aan de vorming van calciumfosfaat in de darm. Bij een calciuminneming van 200, 800 of 2000 mg/dag en een fosforinneming van 800 of 2000 mg/dag in de vorm van natriumglycerolfosfaat varieerde de absorptie tussen 60 en 80% (8).

Er bestaan weinig gegevens over de beschikbaarheid van de verschillende fosfaten in de voeding. Het fosfaat in fytinezuur is als zodanig niet beschikbaar voor het lichaam, maar komt vrij indien het fytinezuur onder invloed van fytase wordt gehydrolyseerd tot inositolfosfaat, inositol en orthofosfaat (17). De als additieven toegepaste fosfaten (zowel cyclische als niet-cyclische verbindingen) blijken in vitro in de darm bij de rat en het varken te worden gehydrolyseerd, waarbij de hydrolysesnelheid afnam met toenemende ketenlengte (18). Waarschijnlijk is een alkalisch fosfatase verantwoordelijk voor de afbraak van fosfaten in het maag-darmkanaal. Bij de mens is dit enzym redelijk actief, waaruit kan worden afgeleid dat de vermelde additieven waarschijnlijk een bijdrage leveren aan de fosforvoorziening van de mens.

### **17.2.6. Toxiciteit.**

Bij proefdieren blijken voeders met een hoog gehalte aan fosfaat hyperparathyroïdie en nierverskalking te veroorzaken. De mate waarin de nierverskalking optreedt, is afhankelijk van het calcium- en magnesiumgehalte van het voeder en van het geslacht van het proefdier (voor een overzicht zie 19). Op basis van onderzoek bij de rat

wordt door de FAO/WHO als schatting voor de aanvaardbare totale fosforinneming voor de mens een hoeveelheid opgegeven van maximaal 70 mg per kg lichaamsgewicht per dag (20).

De hyperparathyroïdie die bij proefdieren optreedt bij een hoog gehalte aan fosfaat in het voeder, stimuleert de botresorptie en veroorzaakt bij oudere dieren osteoporose, vooral bij een beperkte calciuminneming (voor een overzicht zie 19). Het is niet bekend in hoeverre een voeding met een lage calcium/fosforverhouding bij de mens kan leiden tot het ontstaan van osteoporose. Onderzoeken bij proefpersonen hebben weliswaar aangetoond dat een orale dosis van 1 g fosfor de secretie van het bijnierhormoon stimuleert (21), maar niet is gebleken dat de hoeveelheid fosfaat in de voeding een negatieve invloed heeft op de calciumbalans (8,15,22,23,24). Bij ouderen is dergelijk onderzoek echter nog niet uitgevoerd.

In een onderzoek van de groep van Bell werden de gebruikelijke voedingsmiddelen in de voeding van proefpersonen vervangen door voedingsmiddelen, waaraan tijdens de bereiding fosfaten waren toegevoegd (16). Hierdoor nam bij een gelijkblijvend calciumgehalte van de voeding (0,7 g/dag) de fosforinneming toe van 1 tot 2,1 g/dag. Dit had tot gevolg dat de uitscheiding van calcium met de urine daalde en die van hydroxyproline steeg. Bij zes van de acht proefpersonen werd bovendien een toegenomen uitscheiding van cyclisch adenosine-monofosfaat met de urine waargenomen. Deze biochemische veranderingen wijzen op een toegenomen botstofwisseling die wordt veroorzaakt door een toegenomen productie van bijnierhormoon.

Als gevolg van het verouderingsproces neemt de nierfunctie geleidelijk af (25). Regulering van de fosfaathuishouding zou bij de oudere mens die een fosfaatrijke voeding gebruikt, gepaard kunnen gaan met een chronische, geringe stimulering van de bijnieren, hetgeen op den duur botontkalking kan bevorderen.

### **17.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

Het is op dit moment niet mogelijk op basis van de beschikbare gegevens een minimumbehoefte voor fosfor vast te stellen. Uitsluitend voor volwassenen kan op basis van de resultaten van balansonderzoeken worden geschat dat de minimumbehoefte niet hoger is dan 400 mg fosfor/dag.

Door de fosforbehoefte te relateren aan de calciumbehoefte kan voor fosfor wel een adequaat gebied van inneming worden aangegeven.

#### **17.3.1. Adequaar gebied van inneming.**

De beschikbare gegevens wijzen er eenduidig op dat zowel bij dieren als bij de mens, de fosforbehoefte lager is dan, of ten hoogste gelijk is aan de calciumbehoefte. De commissie is daarom van mening dat in de leeftijd van 1-50 jaar in de fosfaatbehoefte zal zijn voorzien als bij een adequate calciuminneming een gelijke hoeveelheid fosfor wordt ingenomen. De gewichtsverhouding tussen calcium en fosfor in de voeding zou dus niet meer dan 1,0 moeten bedragen. De commissie is voornamelijk van mening dat, hoewel de schadelijkheid ervan niet is aangetoond,

*fosfor*

een calcium/fosforverhouding lager dan 0,5 beter kan worden vermeden. Dit gezien de resultaten van dierexperimenteel onderzoek waarin een overmaat fosfor werd toegeënd.

**Tabel 17.1. Het adequate gebied van inneming voor fosfor per dag, afgeleid van de ondergrens van het adequate gebied van inneming voor calcium en de aanbevolen calcium/fosforverhouding.**

categorie/ leeftijd jr	ondergrens adequaate gebied inneming calcium mg	aanbevolen calcium/fosfor- verhouding	adequaate gebied inneming fosfor mg
zuigelingen			
0-½	75 <sup>1)</sup>	1,7-2,2	35-50 <sup>1)</sup>
½-1	400	1,0	400
jongens			
1-4	400	0,5-1,0	400-800
4-7	400	0,5-1,0	400-800
7-10	600	0,5-1,0	600-1200
10-13	900	0,5-1,0	900-1800
13-16	900	0,5-1,0	900-1800
16-19	800	0,5-1,0	800-1600
meisjes			
1-4	400	0,5-1,0	400-800
4-7	400	0,5-1,0	400-800
7-10	600	0,5-1,0	600-1200
10-13	700	0,5-1,0	700-1400
13-16	700	0,5-1,0	700-1400
16-19	700	0,5-1,0	700-1400
mannen			
19-22	700	0,5-1,0	700-1400
22-50	700	0,5-1,0	700-1400
50-65	800	0,7-1,0	700-1150 <sup>2)</sup>
≥65	800	0,7-1,0	700-1150 <sup>2)</sup>
vrouwen			
19-22	700	0,5-1,0	700-1400
22-50	700	0,5-1,0	700-1400
50-65	800	0,7-1,0	700-1150 <sup>2)</sup>
≥65	800	0,7-1,0	700-1150 <sup>2)</sup>
zwangeren	800	0,5-1,0	800-1600
zogenden	900	0,5-1,0	900-1800

- 1) Uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht per dag. Geldt voor zuigelingen die niet worden gevoed met moedermelk.
- 2) Ondergrens van het adequate gebied van inneming voor fosfor voor volwassenen jonger dan 50 jaar wordt ook voor deze leeftijdscategorie toereikend geacht.

Dit betekent dat als ondergrens van het adequate gebied van inneming voor fosfor de ondergrens van de aanbevolen hoeveelheid voor calcium kan worden aangehouden. De bovengrens van het adequate gebied van inneming voor fosfor wordt met inachtneming van een calcium/fosforverhouding van 0,5 gesteld op tweemaal de ondergrens van de aanbevolen hoeveelheid voor calcium.

In verband met de afnemende nierfunctie wordt voor volwassenen ouder dan 50 jaar de bovengrens van het adequate gebied van inneming voor fosfor berekend op basis van een calcium/fosforverhouding van tenminste 0,7. De commissie is van mening dat de ondergrens van het adequate gebied van inneming voor deze leeftijds-groep kan worden gelijkgesteld aan de ondergrens van het adequaat gebied van inneming voor volwassenen tot 50 jaar.

Door de commissie is voor kinderen tot zes maanden, die met flesvoeding worden gevoed, de aanbevolen hoeveelheid voor calcium gesteld op 75-90 mg per kg lichaamsgewicht per dag (zie tabel 16.4). Gezien de negatieve invloed die calcium kan hebben op de absorptie van fosfaat meent de commissie dat het niet wenselijk is dat flesvoeding een calcium/fosforverhouding heeft die hoger is dan die van moedermelk, namelijk 2,2. Bij het vaststellen van het adequate gebied van inneming voor fosfor voor de zuigeling heeft de commissie rekening gehouden met het risico op het ontstaan van tetanie als gevolg van een te hoge inneming van fosfor. De calcium/fosforverhouding van de voeding mag dan ook niet te laag zijn. Zoals in §17.2.3. is aangegeven, wordt een te hoge inneming van fosfor voorkomen door de ondergrens van de calcium/fosforverhouding te stellen op 1,7.

Voor kinderen van ½-1 jaar is het vermogen van de nieren om fosfaat uit te scheiden al toegenomen en kan een calcium/fosforverhouding van 1,0 worden aangehouden.

Op basis van de fosforvoorraad van de foetus kan worden berekend dat de behoefte aan fosfor tijdens de zwangerschap met gemiddeld ca. 100 mg/dag is verhoogd. Voor de lactatieperiode is op basis van het fosforgehalte van moedermelk berekend dat de behoefte gemiddeld ca. 200 mg fosfor per dag hoger is. Voor de berekening van deze hogere behoefte is uitgegaan van een absorptiepercentage van 60%.

Het op de hierboven aangegeven wijze berekende adequate gebied van inneming voor de verschillende leeftijdscategorieën wordt weergegeven in tabel 17.1.

#### 17.4. LITERATUUR

1. Nordin BEC. Calcium, phosphorus and magnesium metabolism. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1976.
2. Commissie Nederlandse voedingsmiddelentabel. Nederlandse Voedingsmiddelentabel. 35e druk. 's-Gravenhage: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1987.
3. Sie TL, et al. Hypocalcemia, hyperparathyroidism and bone resorption in rats induced by dietary phosphate. J Nutr 1974; 104: 1195-1201.
4. Von Feldheim W. Zur Relation zwischen Calcium und Phosphor in der Nahrung des Menschen. Milchwirtschaft 1983; 38: 284-6.
5. Avioli LV. Calcium and phosphorus. In: Goodhart RS, Shils ME, eds. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lea en Febiger, 1980: 294-309.
6. Lee DBN, et al. Effect of phosphorus depletion on intestinal calcium and phosphorus absorption. Am J Physiol 1979; 236: E451-541.
7. Rader JE, et al. Calcium and phosphorus deficiency in rats: effects on PTH and 1,25-dihydroxyvitamin D-3. Am J Physiol 1979; 236: E118-22.
8. Spencer H, et al. Effect of calcium on phosphorus metabolism in man. Am J Clin Nutr 1984; 40: 219-25.
9. Dominguez JH, et al. Dietary phosphate deprivation in women and men: effects on mineral and acid balances, parathyroid hormone and the metabolism of 25-OH-vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43: 1056-68.
10. Marshall DH, et al. Calcium, phosphorus and magnesium requirement. Proc Nutr Soc 1976; 35: 163-73.

## *fosfor*

11. Anoniem. Dietary phosphorus and secondary hyperparathyroidism in infants receiving humanized cow milk formula. *Nutr Rev* 1986; 44: 107-9.
12. Venkataraman PS, et al. Late infant tetany and secondary hyperparathyroidism in infants fed humanized cow milk formula. *Am J Dis Child* 1985; 139: 664-8.
13. Sui CM, et al. Self-regulating of phosphate intake in the rat: the influence of age, vitamin D and parathyroid hormon. *J Nutr* 1984; 114: 1097-1105.
14. ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. I. Recommendations for the composition of an adapted formula. *Acta Paed Scand Suppl* 1977: 262.
15. Spencer H, et al. Effect of high phosphorus intake on calcium and phosphorus metabolism in man. *J Nutr* 1965; 86: 125-32.
16. Bell RR, et al. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr* 1977; 107: 42-50.
17. Tabekhia MM, Luh BS. Effect of germination, cooking and canning on phosphorus and phytate retention in dry beans. *J Food Sci* 1980; 45: 406-8.
18. Ivey EJ, Shaver K. Enzymic hydrolysis of polyphosphate in the gastro intestinal tract. *J Agric Food Chem* 1977; 25: 128-30.
19. Schaafsma G. The influence of dietary calcium and phosphorus on bone metabolism. Wageningen: Proefschrift, 1981.
20. FAO/WHO. Toxicological evaluation of certain food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, and thickening agents. *FAO Nutrition Meetings Rep Series* 1974; 53A: 469-85.
21. Reiss E, et al. The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *J Clin Invest* 1970; 49: 2146-9.
22. Malm OJ. On phosphates and phosphoric acid as dietary factors in the calcium balance of man. *Scand J Clin Lab Invest* 1953; 5: 75-84.
23. Spencer H, et al. Calcium absorption and balances during high phosphorus intake in man. *Fed Proc* 1975; 34: 88.
24. Spencer H, et al. Effect of phosphorus on the absorption of calcium and on calcium balance in man. *J Nutr* 1978; 108: 447-57.
25. Rowe JW, et al. The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31: 155-63.



# 18. Seleen

<b>18.1. INLEIDING</b>	223
18.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	223
18.1.2. Fysiologische betekenis	224
18.1.3. Deficiëntieverschijnselen	225
18.1.4. Bepaling van de seleenstatus	226
<b>18.2. SELEENBEHOEFTE</b>	226
18.2.1. Volwassenen	226
18.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	227
18.2.3. Zwangerschap en lactatie	228
18.2.4. Factoren in de voeding die de behoefte aan seleen beïnvloeden	228
18.2.5. Biologische beschikbaarheid	229
18.2.6. Toxiciteit	229
<b>18.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	230
18.3.1. Inleiding	230
18.3.2. Adequaat gebied van inneming	230
<b>18.4. LITERATUUR</b>	231

*seleen*

## 18.1. INLEIDING

### 18.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Selenium (Se, atoommassa 79,0) behoort tot de groep spoorelementen. Tot 1957 werd selenium als een toxische stof beschouwd. In dat jaar werd door Schwartz en Foltz aangetoond dat selenium een essentiële voedingsstof is voor mens en dier.

Wat de chemische eigenschappen betreft lijkt selenium het meest op zwavel, het komt hierin altijd als verontreiniging voor in een verhouding van 1:6000. Selenium komt in de bodem voornamelijk voor als selenide in de ertsen van zware metalen. Voorts bestaan er op zwavelverbindingen gelijkende seleniumverbindingen, zoals selenaat en seleniet. In zowel planten als dieren komen seleniumanalogen voor van de zwavelbevattende aminozuren en peptiden en de stofwisselingsprodukten daarvan, zoals selenomethionine en selenocysteïne (1).

Selenium is in de meeste voedingsmiddelen aanwezig. Het seleengehalte van plantaardige produkten is afhankelijk van het seleengehalte van de bodem waarop zij zijn voortgebracht. Granen zijn over het algemeen rijker aan selenium dan groenten. In granen is selenium voor 40% aanwezig als in eiwit gebonden selenomethionine; het overige deel is waarschijnlijk aanwezig in de vorm van selenaat en selenocysteïne. In wit brood is nog ongeveer 70% van het oorspronkelijke seleengehalte van het graan over (2).

Tegenwoordig wordt bijna alle veevoeder verrijkt met selenium om deficiënties en groeivertraging bij de dieren te voorkomen. Hierdoor is het seleengehalte van dierlijke produkten dan ook meestal een redelijk constant. Organvlees, zoals lever en nier is bijzonder rijk aan selenium. Voorts bevatten vis en schelpdieren veel selenium.

In dierlijke weefsels is selenium gebonden als selenocysteïne, selenomethionine, selenotrisulfide en selenopersulfide. Ook komen complexe verbindingen met zware metalen voor (3,4,5).

Er werd al vermeld dat het seleengehalte van voedingsmiddelen sterk afhangt van onder andere het seleengehalte van de bodem. In Nederland zijn in een vergelijkend onderzoek geen significante verschillen gevonden in het seleengehalte van enkele produkten uit verschillende regio's (6). De gevonden gehalten zijn vergelijkbaar met die in West-Duitsland werden vastgesteld, hoger dan die in Nieuw Zeeland en Finland, maar lager dan de gehalten die in de Verenigde Staten zijn gevonden. Met behulp van gegevens over de samenstelling van dagvoedingen van 16-18 jarige mannen is getracht een indruk te verkrijgen van de seleniuminneming in Nederland (7). Op grond van deze gegevens blijkt, dat bij deze leeftijdsgroep de seleniumvoorziening via de voeding gemiddeld 78 mcg/dag bedraagt, waarbij graanprodukten de grootste bijdrage leveren.

*seleen*

### 18.1.2. Fysiologische betekenis.

Er zijn geen goede gegevens bekend over de lichaamsvoorraad van seleen. Op grond van de concentratie in diverse weefsels kan als schatting 10-20 mg worden gegeven.

Seleen komt in de voeding voornamelijk voor ingebouwd in aminozuren en eiwitten en als complexen met zware metalen. Na absorptie in het maagdarmkanaal wordt seleen in het bloed getransporteerd door serumeiwitten, met name door  $\beta$ -lipoproteïne en  $\alpha$ -globuline (8). De uitscheiding van seleen vindt hoofdzakelijk plaats met de urine en de feces (9). De uitscheiding met de feces is hoofdzakelijk afkomstig van niet-geabsorbeerd seleen en is sterk afhankelijk van de hoeveelheid en de vorm waarin seleen in de voeding voorkomt. Bij een duidelijke overmaat kan seleen voorts uit het lichaam worden uitgescheiden via onder andere het vluchtige stofwisselingsproduct  $(\text{CH}_3)_2\text{Se}$  in de uitademingslucht en via zweet. Vluchtige seleenverbindingen hebben de typische knoflookgeur.

Opslagweefsels van seleen zijn niet bekend. Seleen komt in het lichaam voornamelijk voor in de lever, bloed en nieren. Voorts zijn relatief hoge concentraties vastgesteld in de pancreas, de milt en de haren. Voor de regulering van de seleenstatus lijken de nieren verantwoordelijk, terwijl de lever van belang lijkt voor de synthese van de biologisch actieve vormen van seleen.

Seleen is een co-factor van het enzym glutathionperoxydase (10). Per eiwitmolecule zijn hierin 4 atomen seleen aanwezig. De grootste activiteit van dit enzym wordt gevonden in de lever en de erythrocyten. Glutathionperoxydase is actief bij de reductie van peroxyden, waardoor celmembranen tegen oxydatieve afbraak worden beschermd en bij de afbraak van peroxyden (11,12).

Er zijn aanwijzingen dat seleen van betekenis is voor de biosynthese van ubichinon, een verbinding die in een relatief grote hoeveelheid voorkomt in het hart (13). Voorts maakt seleen deel uit van haem-oxygenase, waarvan de functie niet bekend is (14). In micro-organismen is nog een aantal andere enzymen gevonden waarvan seleen een onderdeel vormt. Deze enzymen zijn echter nog niet in hogere organismen aangetoond. Het betreft formiaatdehydrogenase, glycinereductase en mogelijk nicotinezuurhydrolase, xantinedehydrogenase en thiolase (15).

Seleen vormt complexen met enkele zware metalen en metalloïden (kwik, cadmium, beryllium, thallium, arseen en lood) en vermindert daardoor de toxiciteit van deze verbindingen.

Van seleen is met name op basis van resultaten van dierexperimenteel onderzoek een beschermende werking beschreven op het ontstaan van borst- en mogelijk colonkanker. De aanwijzingen uit epidemiologisch onderzoek voor een verband tussen seleeninname en het ontstaan van kanker bij de mens zijn echter beperkt en voor colonkanker niet eenduidig. Mogelijk zijn de reducerende eigenschappen van seleenverbindingen in dit verband van betekenis. De resultaten van onderzoek laten slechts de conclusie toe, dat seleen mogelijk een remmende werking heeft op het ontstaan van borstkanker (16,17).

### 18.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

#### *Bij dieren.*

Een seleentekort bij dieren gaat gepaard met een grote verscheidenheid aan verschijnselen. Het jonge dier is het meest gevoelig voor een seleentekort. Bij oudere dieren zijn deficiëntieverschijnselen moeilijker op te wekken. De waargenomen deficiëntieverschijnselen zijn bij:

- \* Kippen : degeneratie en fibrose van de pancreas, encefalomalacie (11).
- \* Ratten : in de 2e generatie haarverlies, groeivertraging, onvruchtbaarheid (vnl. bij de mannetjes), cataract, levernecrose (18,19,20).
- \* Lammeren en kalveren : spierdystrofie (white muscle disease) (21).
- \* Apen : kaalheid, gewichtsverlies, nefrose, spier- en skeletdegeneratie, levercirrose (15).

De glutathionperoxydase-activiteit in de erythrocyten is bij een seleentekort meestal verlaagd tot 10-20% van de normale waarde (1).

#### *Bij de mens.*

Hoewel in sommige delen van de wereld de voeding van de mens slechts een zeer geringe hoeveelheid seleen bevat, zijn er in de literatuur maar weinig situaties beschreven waarin sprake is van een seleentekort:

- \* In verschillende streken van China, waar de bodem arm is aan seleen komt bij kinderen een cardiomyopathie voor die sinds 1935 bekend staat als Keshan disease. De incidentie is ongeveer 1 op 100 per jaar. De kenmerken zijn hartstoringen, cardiogene shock, longoedeem en ernstige aritmie. Latente Keshan disease is gekenmerkt door hartvergroting (15). Hoewel suppletie met seleen geen verbetering bracht in de situatie van personen die aan deze ziekte leden, kan door suppletie de ziekte wel worden voorkomen (22).
- \* In Finland is in een epidemiologisch onderzoek voor mannen een verhoogd risico voor cardiovasculaire aandoeningen waargenomen wanneer het seleengehalte van het bloed lager was dan 45 mcg/l (23).
- \* Bij personen die een seleenarme intraveneuze voeding kregen toegediend, zijn verschijnselen waargenomen die mogelijk het gevolg zijn van een tekort aan seleen. Deze verschijnselen waren onder andere spierpijn en spierzwakte en de vorming van witte nagelbedden. De glutathionperoxydase-activiteit daalde bij deze personen tot beneden 20% van de normaalwaarde. Ook het seleengehalte van het bloed was zeer laag (5 mcg/l). De verschijnselen waren reversibel (24).
- \* Bij kinderen met kwashiorkor worden vaak zeer lage seleenwaarden in het bloed waargenomen die waarschijnlijk worden veroorzaakt door een geringe inneming. Bij sommige kinderen, die niet of onvoldoende op aanvullende voedingsmaatregelen reageerden gaf suppletie met seleen binnen 48 uur een sterke verbetering van de eetlust te zien, terwijl oedeem verdween en de glutathionperoxydase-activiteit toenam (25).

#### **18.1.4. Bepaling van de seleenstatus.**

Als parameter voor de seleenstatus wordt vaak het seleengehalte van het bloed gehanteerd. Voorts wordt wel de concentratie in plasma of serum bepaald, maar het resultaat van deze bepaling lijkt meer dan de concentratie in bloed gevoelig te zijn voor variaties in de inneming en tevens gebonden te zijn aan een maximum (26,27).

Naast de bepaling van het seleengehalte van het bloed, plasma en serum worden ook de activiteit van glutathionperoxydase in het bloed en de seleenconcentratie in de urine, de haren en de nagels als mogelijke parameters van de seleenstatus gebruikt. De glutathionperoxydase-activiteit is echter niet uitsluitend afhankelijk van de seleenstatus terwijl de bepalingen in urine, haren en nagels kunnen worden verstoord door uitwendige factoren, zoals het gebruik van seleenbevattende antiroosshampoos (1,28).

Bij verschillende groepen volwassenen in Nederland is een gemiddeld seleengehalte van het bloed vastgesteld van ca. 100 mcg/l (29,30,31). Bij kinderen van 2-15 jaar is een gemiddelde waarde gevonden van  $77 \pm 13$  mcg/l, bij kinderen van 6-24 maanden van  $50 \pm 12$  mcg/l en bij zuigelingen (0-6 maanden) van  $20 \pm 6$  mcg/l (31).

Gemiddeld lage waarden van 47-60 mcg/l zijn vastgesteld in Finland, Nieuw Zeeland en Canada. Bij kinderen in gebieden met een hoog seleengehalte van de voeding, zoals in Venezuela, kan de seleenconcentratie in het serum stijgen tot ruim 800 mcg/l (32,33).

### **18.2. SELEENBEHOEFTE**

#### **18.2.1. Volwassenen.**

##### *Balansonderzoek.*

In een balansonderzoek bij 4 vrouwen (20-35 jaar) bleek dat de seleenbalans in evenwicht bleef bij een inneming via de normale voeding op een niveau van gemiddeld 24,2 mcg seleen/dag. Het verlies met de urine bedroeg gemiddeld 13,1 mcg seleen/dag en met de feces gemiddeld 10,8 mcg. Het gemiddelde seleengehalte van het plasma was 58 mcg/l (9).

In een onderzoek bij 27 personen (12 mannen en 15 vrouwen, 19-50 jaar) bleek dat de voeding voor mannen gemiddeld 80 mcg seleen/dag moest bevatten om de seleenbalans in evenwicht te houden (34). Voor vrouwen was dit 57 mcg. Bij een gemiddelde hoeveelheid van  $90 \pm 4$  respectievelijk  $74 \pm 3$  mcg/dag in de voeding van de mannen en de vrouwen waren de seleenwaarden van het plasma respectievelijk 136 en 133 mcg/l. Na correctie voor lichaamsgewicht werd de seleenbehoefte door de onderzoekers voor zowel mannen als vrouwen op ca. 1 mcg/kg lichaamsgewicht gesteld.

In eerder uitgevoerd onderzoek in de Verenigde Staten was bij jonge mannen een verlies met de urine en de feces van gemiddeld 54 mcg seleen/dag waargenomen (35).

In een streek in China met een lage seleenvoorziening bleek het voor volwassenen mogelijk de seleenbalans te handhaven bij een gemiddelde inneming van 8,8 mcg/dag met een spreiding van 2,3-35,5 mcg/dag. De onderzoekers wijzen er op, dat deze hoeveelheid niet de optimale hoeveelheid behoeft te zijn. In ander onderzoek bleek namelijk dat een suppletie met 150 mcg seleen gedurende 30 dagen niet voldoende was om bij een vergelijkbaar seleengehalte van de voeding de bloedparameters voor de seleenstatus positief te beïnvloeden (36). Dit duidt op een onvoldoende voorraad van seleen in het lichaam.

#### *Onderzoek met parenterale voedingen.*

Voor het verkrijgen van inzicht in de seleenbehoefte kunnen ook de resultaten van onderzoeken met parenterale voedingen informatie verschaffen. Totale parenterale voedingen en PKU-diëten (fenyketonurie) zijn vaak bijzonder arm aan seleen. Uit diverse onderzoeken bij patiënten die gedurende langere tijd een totale parenterale voeding kregen, bleek een inneming van minder dan 1 mcg per dag pas na langere tijd in enkele gevallen deficiëntieverschijnselen tot gevolg te hebben. Toediening van 100 mcg seleen in de vorm van seleniet of selenomethionine gedurende enkele weken bleek deze verschijnselen op te heffen. Een dosis van ongeveer 40 mcg/dag bleek voor volwassenen voldoende om na repletie de seleenbalans te handhaven (24,37,38).

#### *Extrapolatie van resultaten van dierexperimenteel onderzoek.*

Seleendeficiëntie komt bij dieren voor als de concentratie in het voeder minder bedraagt dan 0,02-0,05 mcg/g droge stof. Bij alle onderzochte zoogdieren bleek een seleengehalte van het voeder van 0,1 mcg/g droge stof voldoende voor een optimale groei en voortplanting (39). Omgerekend naar de mens zou dit bij een gemiddelde consumptie van 500 g voeder (droge stof) per dag neerkomen op een voorziening van 50 mcg seleen. In de Verenigde Staten zijn door de National Research Council op basis van deze gegevens aanbevelingen voor seleen vastgesteld (40).

#### *Optimaal niveau van enzymactiviteiten.*

In een onderzoek met een proefduur van vier jaar bij 12 personen bleek bij suppletie van de voeding met 90 mcg seleen in de vorm van natriumseleniet of 100 mcg seleen in de vorm van selenomethionine, het seleengehalte van het bloed te stijgen. De hoogste waarden werden bereikt bij suppletie met selenomethionine. Voorts steeg onder invloed van de suppletie de activiteit van het enzym glutathionperoxydase en wel tot een gelijk niveau bij de verschillende seleenverbindingen. Na het beëindigen van de suppletie daalde de enzymactiviteit weer tot het uitgangsniveau. De mate waarin de enzymactiviteit toenam, varieerde tussen de proefpersonen. De onderzoekers suggereren dat het optimale niveau van de enzymactiviteit individueel is bepaald en slechts gedeeltelijk door de inneming van seleen wordt beïnvloed (41).

### **18.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.**

Jonge kinderen zijn gevoeliger voor een seleendeficiëntie dan volwassenen. Deficiëntieverschijnselen zijn dan ook voornamelijk beschreven bij kinderen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de geringe reserves van het kind bij de geboorte (zeker in seleenarme gebieden) en de hogere behoefte van groeiende weefsels (32). In China, waar een seleentekort in bepaalde streken endemisch is, bleek een suppletie

## *seleen*

met 150 mcg seleen/week in de vorm van natriumseleniet voor 1-5 jarige kinderen en met 300 mcg seleen/ week voor 6-9 jarige kinderen voldoende om Keshan disease te voorkomen (42). Andere doses zijn echter niet onderzocht.

In een onderzoek in de Verenigde Staten werd bij zuigelingen, die borstvoeding kregen, op de leeftijd van 3 maanden een duidelijk hoger seleengehalte van het bloed vastgesteld dan bij zuigelingen die gevoed werden met geadapteerde zuigelingenvoeding. Het gehalte van moedermelk bedroeg 16 mcg seleen/l en van de geadapteerde zuigelingenvoeding 9 mcg seleen/l (43).

Op basis van het seleengehalte van het lichaam van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht kan de behoefte tijdens groei worden geschat (44). Voor zuigelingen (0-½ jaar) zou deze behoefte bij een gemiddelde groei van 4 g/kg lichaamsgewicht/dag slechts 0,8 mcg seleen/kg lichaamsgewicht/dag bedragen. Deze hoeveelheid wordt ruimschoots gedekt door de gemiddelde voorziening via moedermelk, die 8-16 mcg/dag bedraagt (49,50).

### **18.2.3. Zwangerschap en lactatie.**

De veranderingen die tijdens de zwangerschap in het seleengehalte van bloed en plasma bij de vrouw zijn waargenomen, zijn niet éénduidig. Er zijn dalingen gerapporteerd tot een niveau van 50 en 92% van de normaalwaarden. Hierbij werd echter geen rekening gehouden met de relatief geringe hoeveelheid seleen als gevolg van het toegenomen bloedvolume tijdens de zwangerschap. Deze variatie in waarnemingen geldt ook voor de glutathionperoxydase-activiteit die wordt gerapporteerd en in een aantal situaties zelfs was verhoogd. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door een hogere activiteit van de andere peroxydases. De beschikbare gegevens suggereren dat tijdens de zwangerschap de seleenhomeostase voor een groot gedeelte wordt gereguleerd door de nieren, waarbij meer seleen in het lichaam wordt vastgehouden (45,46).

Selenomethionine kan de placenta passeren. Met behulp van radioactieve isotopen kon seleen worden aangetoond in de placenta, in het bloed van de navelstreng en in dat van de foetus. De gehalten in het bloed van navelstreng en foetus waren onafhankelijk van het gehalte van de placenta (47).

Het seleengehalte van moedermelk is onder andere afhankelijk van de seleenvoorziening van de vrouw. In de tabellen van Ciba-Geigy wordt 21 mcg/l als gemiddelde voor het seleengehalte van moedermelk vermeld met een spreiding van 10-38 mcg/l (48). Anderen rapporteren een variatie van het gemiddelde seleengehalte van moedermelk van 10-20 mcg/l moedermelk (49,50).

### **18.2.4. Factoren in de voeding die de behoefte aan seleen beïnvloeden.**

Vitamine E heeft evenals glutathionperoxydase een anti-oxydatieve werking. Deficiëntieverschijnselen als gevolg van een lage voorziening met seleen kunnen gedeeltelijk worden voorkomen door een voldoende voorziening met vitamine E. Omgekeerd kan seleen de werking van vitamine E enigszins vervangen (51,52,53).



Vitamine E beschermt mogelijk de selenide-non-haem-ijzer eiwitten uit microsomen tegen oxydatie (54).

Tussen seleen en kwik bestaat een antagonistische relatie. Een hoge kwikinneming zou de behoefte aan seleen kunnen verhogen.

#### 18.2.5. Biologische beschikbaarheid.

Uit de resultaten van onderzoek met <sup>75</sup>Se-isotopen met zowel selenaat, seleniet als selenomethionine is gebleken dat selenomethionine en mogelijk ook andere biologisch gebonden seleenverbindingen door de mens voor ongeveer 95% worden geabsorbeerd. Van selenaat en seleniet wordt ca. 80% geabsorbeerd. Selenomethionine verhoogt binnen enkele uren na inneming de plasmawaarden en kent geen maximum niveau. Selenaat en seleniet worden eerst opgenomen in de lever en verhogen daarvoor slechts langzaam de concentratie in het plasma. Onder invloed van deze seleenverbindingen stijgt de plasmaconcentratie ook maar tot een beperkt niveau. Uit resultaten van dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat selenomethionine sneller en beter wordt geabsorbeerd dan selenocysteïne. De beschikbaarheid van seleen uit selenomethionine is mogelijk ook afhankelijk van de totale beschikbare hoeveelheid methionine en de vitamine B<sub>6</sub> voorziening. Bij hoge zwavelgehalten van de voeding wordt meer seleen uitgescheiden in de urine (2,55,56,57,58).

Ascorbinezuur is eveneens van invloed op de beschikbaarheid van seleen. Het positieve effect is waarschijnlijk afhankelijk van de aard van de seleenverbinding (59).

#### 18.2.6. Toxiciteit.

Sommige planten groeien zeer goed op seleenrijke gronden en accumuleren daarbij seleen. Deze *seleen indicatorplanten* kunnen extreem hoge seleengehalten bevatten in de vorm van seleno-aminozuren. Worden deze planten gegeten door dieren dan kan dat leiden tot een acute seleenintoxicatie die vaak dodelijk is als gevolg van bloedingen en necrose in diverse organen. Naast levercirrose komen hartspierbeschadigingen, haaruitval en hoefbrokkeligheid bij paarden en andere hoefdieren voor als gevolg van seleenintoxicatie. Voor dieren ligt de LD<sub>50</sub> voor seleniet, selenaat, selenocysteïne en selenomethionine bij tenminste enkele mg/kg lichaamsgewicht. Voor andere seleenverbindingen kan de LD<sub>50</sub> een factor 10 hoger liggen (30). Deze verbindingen komen echter normaal niet in de voeding voor.

Acute seleenintoxicatie bij de mens komt af en toe voor als gevolg van geneesmiddelengebruik en na blootstelling bij industriële ongevallen (30). Seleen blokkeert de sulfhydrylgroepen in vele enzymsystemen door de vorming van triselenosulfides. Het intoxicatiebeeld is dan ook vergelijkbaar met veel andere toxische stoffen die deze groepen kunnen blokkeren (1). Bij overmatige inneming van natriumseleniet kan in het lichaam dimethylselenide worden gevormd dat in de longen tot de vorming van diffuse granulomen kan leiden (30).

Chronische belasting met seleen heeft verschillende verschijnselen tot gevolg. Deze verschijnselen zijn afhankelijk van de aanwezigheid en het niveau van andere

## *seleen*

bestanddelen in de voeding zoals vitamine E en zware metalen. Door de vorming van complexe verbindingen tussen seleen en zware metalen wordt een deel van het seleen dat wordt opgenomen weggevangen. Eenzelfde werking is beschreven voor de bescherming die lijnzaadolie geeft tegen seleen. Deze berust namelijk op de vorming van complexe verbindingen tussen seleen en twee in lijnzaadolie voorkomende glycosiden (60).

In de zestiger jaren vond in Enshi in China een vergiftiging plaats als gevolg van een te hoge seleeninneming. Door misoogsten was men gedwongen meer van de plaatselijke produkten, zoals mais en groenten, te gebruiken. Deze produkten bevatten als gevolg van de bodemgesteldheid zeer hoge seleengehalten. De inneming bedroeg ca. 5 mg seleen per dag (1000 x de inneming in de Keshan disease gebieden) en het seleengehalte van het bloed was gemiddeld 3200 mcg/l. De symptomen waren verlies van haar en nagels, huidlesies, tanduitval en aandoeningen van het zenuwstelsel, zoals gevoelloosheid en pijn in de extremiteiten (61).

De resultaten van dierexperimenteel onderzoek hebben de veronderstelde carcinogene werking van seleen niet kunnen bevestigen. Van seleen zijn in lagere organismen en in humane cellen in vitro soms wel en soms geen mutagene effecten vastgesteld. Vooralsnog is de mutagene werking van seleen voor de mens niet overtuigend aangetoond. Voorts is in onderzoek bij proefdieren seleen niet teratogeen gebleken (30).

In dierexperimenteel onderzoek en bij vee is chronische seleenvergiftiging waargenomen als het drinkwater meer dan 2 mcg/ml, of het voeder meer dan 3 mcg seleen/g droge stof bevatte (39).

Op grond van deze bevindingen wordt een maximale dosis van 200 mcg/dag voor de volwassen mens aanvaardbaar geacht (40).

### **18.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

#### **18.3.1. Inleiding.**

Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk een minimumbehoefte voor seleen vast te stellen. De commissie acht het wel mogelijk een traject aan te geven waarbinnen zeer waarschijnlijk de voorziening met seleen moet plaatsvinden. Voor de vaststelling van dit adequaat gebied van inneming heeft de commissie gekozen voor een benadering waarbij zowel de resultaten van dierexperimenteel onderzoek als de resultaten van onderzoek bij de mens worden betrokken.

#### **18.3.2. Adequaar gebied van inneming.**

Uit de resultaten van onderzoek naar de hoeveelheid seleen die nodig is deficiëntieverschijnselen te voorkomen en uit de resultaten van balansonderzoek kan worden afgeleid dat de voeding van volwassenen ca. 50-100 mcg seleen/dag moet bevatten om in balans te blijven. Voor een maximale stimulering van de enzymactiviteit zouden hoeveelheden van meer dan 100 mcg seleen/dag nodig zijn;

een optimale hoeveelheid is niet aan te geven. Om toxicologische risico's te vermijden zou de voeding bij voorkeur niet meer dan ca. 200 mcg seleen/dag moeten bevatten.

Op grond van deze gegevens meent de commissie dat voor de behoeftevoorziening van volwassenen met seleen gestreefd zou moeten worden naar een niveau van 50-150 mcg seleen/dag. Met behulp van dit niveau kan op basis van het lichaamsgewicht het adequaat gebied van inneming voor de andere leeftijdsgroepen worden berekend (zie tabel 18.1).

Voor zuigelingen van 0-½ jaar zou het op deze wijze vastgestelde adequate gebied van inneming 5-10 mcg/dag bedragen. De hoeveelheid seleen die via moedermelk wordt verkregen bedraagt echter 10-20 mcg/dag. Uit veiligheidsoverwegingen wordt aan laatstgenoemde hoeveelheid als adequaat gebied van inneming door de commissie de voorkeur gegeven.

Voor zwangeren en lacterenden lijkt het niet nodig de bovengrens van het adequate gebied van inneming hoger te stellen. De extra behoefte gedurende de groei van de foetus, respectievelijk als gevolg van de uitscheiding via moedermelk zijn relatief gering. Voorts zijn er aanwijzingen dat tijdens de zwangerschap door een conserverende nierwerking meer seleen in het lichaam wordt vastgehouden. Uit veiligheidsoverwegingen wordt de ondergrens voor deze groepen op 75 mcg seleen/dag gesteld.

Tabel 18.1. Adequaat gebied van inneming voor seleen per dag.

categorie/ leeftijd jr	mcg
zuigelingen	
0-½	10-20 <sup>1)</sup>
½-1	10-20
jongens	
1-4	10-30
4-7	15-45
7-10	20-60
10-13	30-80
13-16	40-110
16-19	50-140
meisjes	
1-4	10-30
4-7	15-45
7-10	20-60
10-13	30-85
13-16	40-110
16-19	45-140
mannen	
19-22	50-150
22-50	50-150
50-65	50-150
≥65	50-150
vrouwen	
19-22	50-150
22-50	50-150
50-65	50-150
≥65	50-150
zwangeren	75-150
zogenden	75-150

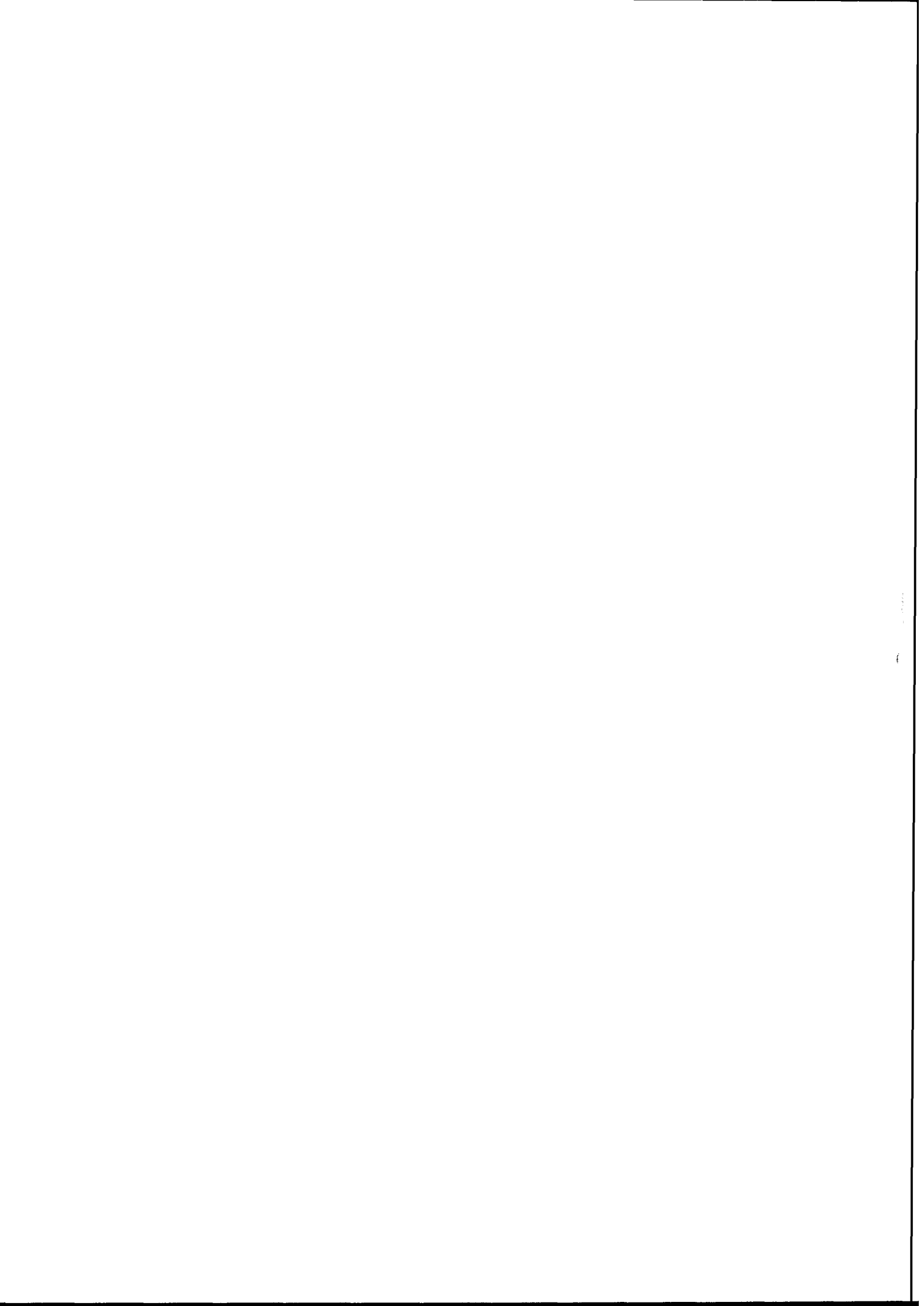
1) Dit komt overeen met 2-4 mcg per kg lichaamsgewicht per dag.

#### 18.4. LITERATUUR

1. Dalderup LM, Klein Obbink HJ. Selenium en seleniumverbindingen. Voeding 1979; 40: 6.
2. Young VR, et al. Selenium bioavailability with reference to human nutrition. Am J Clin Nutr 1982; 35: 1076-88.
3. Palmer IS, et al. Selenium intake and urinary excretion in persons living near a high selenium area. J Am Diet Ass 1983; 82: 511-5.
4. Snook JT, et al. Selenium status of a rural (predominantly Amish) community living in a low selenium area. Am J Clin Nutr 1983; 38: 620-30.
5. Welsh SO, et al. Selenium in self-selected diets of Maryland residents. J Am Diet Ass 1981; 79: 277-85.
6. Bos P, et al. Bronnen van variatie in het seleniumgehalte van voedingsmiddelen in Nederland. CIVO-rapporten V88.553. Zeist: CIVO-Instituten TNO, 1988.
7. Hulshof KFAM. Spoorzoeken in voedingsmiddelen. Voeding 1985; 46: 227-32.
8. Combs GF, Combs SB. The nutritional biochemistry of selenium. Ann Rev Nutr 1984; 4: 257-80.
9. Stewart RDH, et al. Quantitative selenium metabolism in normal New Zealand women. Br J Nutr 1978; 40: 45-54.
10. Rotruck JT, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. Science 1973; 179: 588-91.
11. Sunde RA, et al. Structure, synthesis and function of glutathione peroxidase. Nutr Rev 1980; 38: 265-71.
12. Peterson FJ, et al. Effect of selenium and vitamin E deficiency on nitrofurantoin toxicity in the chick. J Nutr 1982; 112: 1741-6.
13. Anoniem. Selenium in the heart of China. The Lancet 1979; ii: 889.
14. Anoniem. Selenium perspective. The Lancet 1983; i: 685.
15. Golden MHN. Trace elements in human nutrition. Human Nutr: Clin Nutr 1982; 36C: 185-202.
16. Thompson HJ. Selenium as an anticarcinogen. J Agric Food Chem 1984; 32: 422-5.
17. Voedingsraad. Factoren in de voeding en het ontstaan van kanker. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1986.

18. Behne D, et al. Selenium in the testis of the rat: studies on its regulation and its importance for the organism. *J Nutr* 1982; 112: 1682-7.
19. Bunce GE. Nutrition and cataract. *Nutr Rev* 1979; 37: 11.
20. Lawrence RA, et al. Hepatic cytosolic non selenium-dependent glutathione peroxidase activity: its nature and the effect selenium deficiency. *J Nutr* 1978; 108: 981-7.
21. Mertz W. The essential trace elements. *Science* 1981; 213: 1332-8.
22. Xu, Guang-lu, Diplock AT. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, superoxyde dismutase and catalase activities in tissues of ducklings deprived of vitamin E and selenium. *Br J Nutr* 1983; 50: 437-44.
23. Salonen JT, et al. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *The Lancet* 1982; ii: 175-8.
24. Van Rij AM, et al. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2076-85.
25. Mathias PM, Jackson AA. Selenium deficiency in kwashiorkor. *The Lancet* 1982; i: 1312-3.
26. Van Faassen A, et al. De keuze van een biochemische grootheid voor de seleniumvoorziening van de mens. *T Soc Gezondheidszorg* 1983; 61: 21.
27. Chen Shang Y, et al. Fluorometry of selenium in human hair, urine and blood. *Ann Nutr Metab* 1982; 26: 186-90.
28. Robberecht HJ, Deelstra HA. Selenium in human urine: concentration levels and medical implications. *Clin Chim Acta* 1984; 136: 107-20.
29. Woittiez JRW, et al. Selenium content in human serum. Petten: Rapport ECN-81-171, 1981.
30. Elskamp DMW. Selen en seleenverbindingen. Rapport MBL 20. Rijswijk: Medisch Biologisch Laboratorium TNO, 1983.
31. Van Caillie-Bertrand M, et al. Influence of age on the selenium status in Belgium and the Netherlands. *Pediatric Res* 1986; 20: 574-6.
32. Thomson CD, Robinson MF. Selenium in human health and disease with emphasis on those aspects peculiar to New Zealand. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 303-23.
33. Robinson MF, Thomson CD. Selenium levels in humans vs. environmental sources. In: Spallholz JE, et al, eds. *Selenium in biology and medicine*. Westport CT: AVI Publishing, 1981; 283-302.
34. Levander OA, Morris VC. Dietary selenium levels needed to maintain balance in North American adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 809-15.
35. Levander OA, et al. Selenium balance in young men during selenium depletion and repletion. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2662-9.
36. Luo X, et al. Selenium intake and metabolic balance of 10 men from a low selenium area of China. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 31-7.
37. Baker SS, et al. Selenium deficiency with total parenteral nutrition: reversal of biochemical and functional abnormalities by selenium supplementation: a case report. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 769-74.
38. Kien CL, Ganther HE. Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 319-28.
39. National Academy of Sciences. *Selenium in nutrition*. Washington DC: National Academy of Sciences, Committee on Animal Nutrition, 1971.
40. National Research Council. *Recommended dietary allowances*. Washington DC: National Academy of Sciences, 1980.
41. Thomson CD, et al. Effect of prolonged supplementation with daily supplements of selenomethionine and sodium selenite on glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand residents. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 24-31.
42. Anoniem. Prevention of Keshan cardiomyopathy by sodium selenite. *Nutr Rev* 1980; 38: 278-9.
43. Smith AM, et al. Selenium intakes and status of human milk and formula fed infants. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 521-6.
44. Schroeder HA. *Trace elements and nutrition*. London: Faber and Faber, 1973.
45. Butler JA, et al. Blood selenium and glutathione peroxidase activity in pregnant women: comparative assays in primates and other animals. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 15-23.
46. Swanson CA, et al. Quantitative and qualitative aspects of selenium utilization in pregnant and nonpregnant women: an application of stable isotope methodology. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 169-80.
47. Korpela H, et al. Selenium concentration in maternal and umbilical cord blood, placenta and amniotic membranes. *Int J Vit Nutr Res* 1984; 54: 257-61.
48. Ciba-Geigy. *Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Körperflüssigkeiten*. Basel: Ciba-Geigy, 1977.
49. Kumpulainen J, et al. Effect of maternal dietary selenium intake on selenium levels in breast milk. *Int J Vit Nutr Res* 1984; 54: 251-5.
50. Department of Health and Social Security. *The composition of mature human milk. Report on Health and Social Subjects, N° 12*. London: HMSO, 1977.
51. Brady PS, et al. The effect of dietary selenium and vitamin E on biochemical parameters and survival of young among white-tailed deer (*Odocoileus Virginianus*). *J Nutr* 1978; 108: 1439-48.
52. Jensen GE, Clausen J. Glutathione peroxidase activity in vitamin E and essential fatty acid-deficient rats. *Ann Nutr Metab* 1981; 23: 27-37.
53. Tappel AL. Selenium-glutathione peroxidase and vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 960-5.

54. Diplock AT. Possible stabilisation effect of vitamin E on microsomal, membrane-bound, selenide-containing proteins and drug-metabolizing enzyme systems. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 995-1004.
55. Yasumoto K, et al. Vitamin B<sub>6</sub> dependence of selenomethionine and selenite utilization for glutathione peroxidase in the rat. *J Nutr* 1979; 109: 760-6.
56. Greger JL, Marcus RF. Effect of dietary protein, phosphorus and sulfur amino acids on selenium metabolism of adult males. *Ann Nutr Metab* 1981; 25: 97-108.
57. Janghorbani M, et al. Selenium metabolism in healthy adults: quantitative aspects using the stable isotope <sup>74</sup>SeO<sub>3</sub>. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 647-54.
58. Sunde RA, et al. Effect of dietary methionine on the biopotency of selenite and selenomethionine in the rat. *J Nutr* 1981; 111: 76-86.
59. Mutanen M, Mykkänen HM. Effect of ascorbic acid supplementation on selenium bioavailability in humans. *Human Nutr: Clin Nutr* 1985; 39C: 221-6.
60. Palmer IS, et al. Isolation of factors in linseed oil meal protective against chronic selenosis in rats. *J Nutr* 1980; 110: 145-50.
61. Yang G, et al. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 872-81.



# 19. Koper

<b>19.1. INLEIDING</b>	237
19.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	237
19.1.2. Fysiologische betekenis	237
19.1.3. Deficiëntieverschijnselen	238
19.1.4. Bepaling van de koperstatus	239
<b>19.2. KOPERBEHOEFTE</b>	239
19.2.1. Volwassenen	239
19.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	241
19.2.3. Zwangerschap en lactatie	242
19.2.4. Biologische beschikbaarheid	242
19.2.5. Toxiciteit	244
<b>19.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	244
19.3.1. Inleiding	244
19.3.2. Adequaat gebied van inneming	245
<b>19.4. LITERATUUR</b>	246

*koper*



## 19.1. INLEIDING

### 19.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Koper (Cu, atoommassa 63,5) komt voor in alle plantaardige en dierlijke weefsels die tot nu toe zijn onderzocht als Cu(I) en/of Cu(II). Het bivalente karakter van koper verklaart een aantal van de functies van koper in het lichaam, met name de rol in redox-enzymen. Sinds de onderzoeken van de groep van Hart is bekend dat koper een essentiële voedingsstof is voor de rat (1). In 1930 bleek het belang van koper voor de mens (2,3).

In voedingsmiddelen komt koper voor gebonden aan eiwit. In Nederland varieert het kopergehalte van groenten en fruit rond 1 mg/kg. In vlees, brood en graanproducten is dit gehalte iets hoger. Een relatief hoog kopergehalte wordt gevonden in cacao-producten (4).

### 19.1.2. Fysiologische betekenis.

De lichaamsvoorraad koper bij een volwassene bedraagt ca. 80-120 mg. Van deze hoeveelheid is ruim de helft aanwezig in spieren, 25% in de botten, 10% in de lever en 10% in de overige weefsels.

In het bloed komt koper gebonden aan serumalbumine en aminozuren voor. Dit vormt het uitwisselbare deel van het koper in het plasma. Meer dan 90% van het koper in plasma is gebonden aan ceruloplasmine. Dit plasma-eiwit wordt in de lever gevormd. Bovendien bevat de lever cellulaire koperbindende eiwitten zoals metallothioneïne, en koperbevattende enzymen.

Koper is onder andere van belang voor de haemsynthese en de vorming van bindweefsel. Het ceruloplasmine speelt een rol bij de overdracht van ijzer van ferritine in darmwand, lever of reticulo-endoplasmatisch systeem naar apotransferrine. Hierbij wordt Fe(III) na reductie tot Fe(II) opnieuw geoxydeerd tot Fe(III) en koper van Cu(II) gereduceerd tot Cu(I). Daarnaast is koper bij veel andere reacties betrokken. Het koperbevattende enzym lisyloxydase speelt een rol bij de cross-linking van collageen en elastine, die nodig is voor normale bindweefsel- en botvorming. Koper komt verder voor in het enzym superoxydedismutase dat 60% bevat van de hoeveelheid koper die in erythrocyten aanwezig is. Ook komt koper voor in enzymen zoals cytochromoxydase, tyrosine-oxydase en verschillende amine-oxydases. Het cytochromoxydase is mogelijk ook betrokken bij de haemsynthese, terwijl tyrosine-oxydase waarschijnlijk betrokken is bij de pigmentatie van haar. Bovendien zijn bepaalde koperbevattende enzymen wellicht van belang voor het functioneren van het immuunsysteem (5). Recent is een mogelijke functie van koper bij de bloedstolling beschreven (6).

Koper wordt geabsorbeerd in de dunne darm. De wijze waarop de absorptie van koper precies plaatsvindt is niet bekend. Waarschijnlijk speelt het metallothioneïne een belangrijke regulerende rol bij het transport van koper door de darmwand.

De mate waarin koper wordt geabsorbeerd is onder andere afhankelijk van de chemische vorm, de aanwezigheid van verschillende andere voedingsstoffen

*koper*

en de zuurgraad van de darminhoud (zie ook §19.2.4.). De excretie van koper vindt voornamelijk plaats via de gal.

### 19.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

*Bij dieren.*

Koperdeficiëntie leidt onder andere bij ratten, varkens en schapen tot hypochrome microcytaire anemie. Deze is het gevolg van een storing in de absorptie en mobilisering van ijzer en een storing in de haemsynthese.

Een ander gevolg van koperdeficiëntie is de verstoring in de cross-linking van collageen en elastine, die in §19.1.2. werd genoemd. Deze verstoring leidt bij een groot aantal proefdieren tot afwijkingen in het beenderstelsel en het vaatstelsel (7).

Daarnaast zijn bij vele soorten proefdieren afwijkingen waargenomen in de pigmentatie en de vorm van haar en wol, en afwijkingen in het centrale zenuwstelsel als gevolg van een gebrekkige myelinisatie.

Verminderde enzymactiviteit zonder dat daarvan specifieke gevolgen bekend zijn, is vastgesteld voor de enzymen cytochroom-c-oxylase, superoxyde-dismutase, uricase, dopamine- $\beta$ -hydroxylase en de koperafhankelijke amine-oxylases (7).

*Bij de mens.*

Ernstige koperdeficiëntie bij de mens is beschreven bij:

- \* Ondervoede kinderen en kinderen, die herstellen van ondervoeding en voornamelijk worden gevoed met koemelk.
- \* Prematuur geboren kinderen met een geboortegewicht lager dan 1200 g, die worden gevoed met koemelk.
- \* Het gebruik van totale parenterale voeding met onvoldoende koper.

De verschijnselen die worden waargenomen zijn: hypochrome anemie met neutropenie, osteoporose die gepaard gaat met botafwijkingen die lijken op die bij een vitamine C deficiëntie en vaak verminderde huidpigmentatie. In gevorderde stadia van de deficiëntie kunnen ook neurologische afwijkingen voorkomen (7,8,9,10,11).

Neurologische afwijkingen en hersenbeschadigingen treden ook op bij het syndroom van Menkes, waarbij sprake is van genetisch geïnduceerde koperdeficiëntie. Dit syndroom gaat bovendien gepaard met stijf en gedepigmenteerd haar en afwijkingen in de bloedvaten en het botweefsel.

Marginale koperdeficiëntie is waargenomen bij kinderen met chronische diarree en bij patiënten met bijvoorbeeld malabsorptie, die werden behandeld met hoge doses zink (10).

Door Klevay wordt gewezen op de overeenkomsten tussen de afwijkingen die voorkomen bij dieren met een koperdeficiëntie en bij personen met ischemische hartziekten, onder andere hypercholesterolemie en verhoogde neiging tot bloedstolling (12).

#### 19.1.4. Bepaling van de koperstatus.

Voor de bepaling van de koperstatus wordt vaak gebruik gemaakt van het kopergehalte in plasma of bloed en de bepaling van het ceruloplasminegehalte. Het kopergehalte van het plasma van volwassenen is enigszins afhankelijk van leeftijd en geslacht. Het kopergehalte van het plasma van pasgeborenen is zeer laag. De waarde van deze biochemische parameters voor de diagnose van een matig kopertekort is echter beperkt. Het kopergehalte van de leucocyten zou hiervoor een meer geschikte parameter zijn (13).

### 19.2. KOPERBEHOEFTE

#### 19.2.1. Volwassenen.

##### *Factoriële methode.*

Uit onderzoeken die sinds 1957 zijn uitgevoerd bij 10 of meer personen blijkt dat de koperexcretie via de urine zou variëren tussen 10-60 mcg/dag (11,14). Gehalten > ca. 15 mcg/dag die worden gerapporteerd moeten echter worden toegeschreven aan analysefouten en aan contaminatie van glaswerk en dergelijke.

De groep van Jacob stelde onder normale omstandigheden bij 13 mannen een koperverlies via het totale huidoppervlak vast van gemiddeld  $0,34 \pm 0,24$  mg/dag. Dit kwam overeen met 26% van de gemiddelde koperinneming (15). Op grond van (schaarse) literatuurgegevens schat de groep van Klevay het koperverlies via huidafschilfering, haren en zweet op 0,25 mg/dag (16). Andere onderzoekers rapporteerden daarentegen onder proefomstandigheden van 37,8°C en 50% luchtvochtigheid bij 3 personen een koperverlies via zweet van gemiddeld 1,6 mg/dag (17). De dagelijkse koperinneming bedroeg tijdens dit onderzoek 3,5 mg per dag.

In het algemeen wordt voor koperverliezen via zweet uitgegaan van een hoeveelheid van 0,3-0,6 mg/l (18). Bij een gemiddelde zweetuitscheiding van 0,5 l/dag zou dit maximaal een verlies van ca. 0,3 mg koper per dag betekenen.

De koperuitscheiding via de gal is bijna volledig verantwoordelijk voor het endogene verlies aan koper via de feces (18). Voor de koperuitscheiding via de gal zijn hoeveelheden van 1,2 mg/dag en 0,5-1,3 mg/dag waargenomen (14,19). De hoge waarden hierbij worden mogelijk veroorzaakt door de *overflowfunctie* van de gal bij een hoog niveau van inneming. De reabsorptie van koper uit gal in het darmkanaal is beperkt en wordt op maximaal 20% geschat (18). Dit zou betekenen dat het verlies aan endogeen koper via de feces 0,4-1,2 mg/dag bedraagt.

Umoren en Kies rapporteerden bij volwassen vrouwen een verlies van 0,26 mg koper per menstruatieperiode, hetgeen overeenkomt met 9,3 mcg/dag (20). Underwood noemt in dit verband 20 mcg/dag (21). Op grond van een bloedverlies van 22-69 ml per cyclus van 28 dagen (§15.2.1.) kan bij een kopergehalte van 100 mcg/100 ml bloed een koperverlies per cyclus worden berekend van 0,8-2,5 mcg/dag.

##### *Balansonderzoeken.*

De resultaten van 6 onderzoeken die vóór 1955 werden uitgevoerd bij in totaal 145 personen gaven gemiddeld een positieve koperbalans te zien bij een gemiddelde

koper

koperinneming die varieerde van 1,06 mg/dag tot 5,83 mg/dag. In twee van deze onderzoeken werd de koperbehoefte geschat op minder dan 2 mg/dag, in de overige onderzoeken op 2-2,6 mg/dag. De resultaten van deze onderzoeken hebben er toe geleid dat werd uitgegaan van een koperbehoefte van 2-2,5 mg/dag.

Tabel 19.1. Koperbalansonderzoeken bij volwassenen.

deelnemers	voeding	koperinneming mg/dag	balans mg/dag	ref.
4 vrouwen	vlees, brood en ijs met thee en koffie	1,94	+0,31	(24)
5 mannen	standaard voeding	1,91	+0,42	(27)
6 vrouwen	preparaatvoeding aan- gevuld met normale voedingsmiddelen	3,3±0,11	+0,06±0,06	(25)
6 mannen				
13 mannen	gemengd, met diverse vezelbronnen	1,27±0,23	-0,035±0,213	(16)
9 vrouwen	gemengd	0,59	-0,45	(22)
9 mannen	gemengd; diverse ni- veaus van calcium, fluoride, fosfaat en hy- drochloorthiazide	1	ca.-0,1	(23)
10 zwangere vrouwen	gehomogeniseerde voeding met vnl. dierlijk eiwit	1,44	+0,35	(26)
6 niet-zw. vrou- wen	idem met vnl. plantaar- dig eiwit	2,53	+0,36	
10 zwangere vrouwen			+0,85	
6 niet-zw. vrou- wen			+0,76	
11 zwangere vrouwen	gemengd	1	-0,02	(63)
13 zwangere vrouwen	gemengd, aangevuld met preparaatvoeding	2,68	+0,88	
6 mannen	preparaatvoeding	2,7	+0,11 +0,21	(28)
11 mannen	standaard voeding	0,78	+0,002	(29)
		1,68	+0,17	
		7,53	+0,94	

Tabel 19.1 geeft een overzicht van balansonderzoeken die vanaf 1971 zijn uitgevoerd bij in totaal 25 vrouwen en 50 mannen. Een gemiddeld negatieve koperbalans werd gevonden bij een koperinneming van respectievelijk 0,59 mg/dag, van 1 mg/dag en van 1,27 mg/dag (16,22,23). Een gemiddeld positieve koperbalans werd gevonden bij een koperinneming die varieerde van 1,4 tot 7,53 mg/dag (23,25,26,27,28,29). In een publikatie wordt melding gemaakt van een nulbalans die werd vastgesteld bij een inneming van slechts 0,78 mg koper per dag (29). De getallen voor de koperbalans die in deze publikatie worden vermeld, zijn echter verkregen door het gemiddelde te nemen over proefperioden van meerdere weken, waardoor volgens de auteurs mogelijk een volledige adaptatie aan het nieuwe niveau van inneming werd bereikt. Er moet op worden gewezen dat in de balansonderzoeken die in tabel 19.1 zijn samengevat geen rekening is gehouden met verliezen via zweet. Voorts is het mogelijk dat naast koper uit de voeding ook koper uit externe bronnen, bijvoorbeeld keukengerij, is opgenomen.

*Onderzoek met parenterale voeding.*

Voor het verkrijgen van inzicht in de koperbehoefte kunnen ervaringen met parenterale voeding aanvullende informatie verschaffen. De resultaten van dit soort onderzoeken suggereren dat de koperbehoefte van volwassenen 0,1-0,4 mg/dag zou bedragen (11).

De koperbehoefte van de patiënten die bij deze onderzoeken betrokken waren, kan echter zijn beïnvloed door een groot aantal versturende variabelen waaronder stofwisselingsstoornissen. De hoeveelheid koper die in deze onderzoeken via parenterale voeding werd toegediend varieerde bovendien sterk.

**19.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.***Zuigelingen.*

Bij de geboorte bevat het lichaam van een zuigeling ca. 15 mg koper (30). Tijdens de eerste weken is de koperbalans bij zuigelingen gemiddeld negatief. Hierdoor daalt de hoeveelheid koper in het lichaam tot ca. 10 mg. Vanaf 4-6 weken is de koperbalans in evenwicht, zodat bij de wat oudere zuigelingen een indruk kan worden verkregen van de koperbehoefte door de inneming van koper via moedermelk te bepalen.

Voor het kopergehalte van moedermelk worden in de literatuur uiteenlopende waarden vermeld, die onder andere afhankelijk zijn van de duur van de lactatieperiode. De inter- en intra-individuele variatie is bovendien groot. Voor het begin van de lactatieperiode worden waarden gerapporteerd van gemiddeld 0,3-0,5 mg/l (30,31). Een uitzondering wordt gevormd door de groep van Feeley die tijdens de eerste weken van de lactatieperiode gehalten heeft gevonden van gemiddeld 1 mg/l (32). Voor de derde week van de lactatieperiode worden in de literatuur gehalten vermeld van 0,25-0,51 mg/l (30,31,33,34,35). Bij een melkconsumptie van 800 ml en een lichaamsgewicht van gemiddeld 5,7 kg komt dit voor de zuigeling neer op een voorziening met koper van ca. 0,03-0,07 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

De koperbehoefte wordt ook wel geschat op grond van ervaringen met ondervoede kinderen met koperdeficiëntie (8,9,36,37). Deze benadering leidt voor redelijk gezonde kinderen tot schattingen van 0,05-0,1 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Het is echter de vraag of het juist is om gegevens die betrekking hebben op ondervoede kinderen te extrapoleren naar gezonde zuigelingen met adequate lichaamsvoorraden.

De resultaten van onderzoeken bij (premature) zuigelingen met parenterale voeding suggereren dat de koperbehoefte bij normale zuigelingen 0,025-0,05 mg/kg/dag zou zijn (11). Hierbij is uitgegaan van de veronderstelling dat de absorptie 40% bedraagt (11).

*Kinderen en adolescenten.*

Balansonderzoeken zijn uitgevoerd bij kinderen tot 10 jaar. De meest recente onderzoeken zijn weergegeven in tabel 19.2. Er moet op worden gewezen dat deze onderzoeken zijn uitgevoerd met van elkaar verschillende voedingen. Daarnaast zijn ook verschillende analysemethoden gebruikt. Voorts zijn geen betrouwbare gegevens over het endogene koperverlies vastgesteld. Een duidelijk positieve koperbalans

## koper

werd gevonden bij een inneming van 1,67 mg/dag, hetgeen overeenkwam met 0,05-0,07 mg koper/kg lichaamsgewicht/dag (38).

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de koperbehoefte bij oudere kinderen en adolescenten.

Tabel 19.2. Koperbalansonderzoeken bij meisjes.

leeftijd jr	aantal	duur dagen	koper-inneming mg/dag	balans	ref.
6-10	12	4	1,18	+0,01	(64)
	12	4	1,06	-0,08	
	12	4	3,35	+1,02	
7-9	15	6	1,67	+0,66	(38)
7-9	15	6	0,99	+0,04	(65)

Gegevens over verliezen via de huid, urine en feces bij kinderen zijn eveneens niet beschikbaar.

Greger en Buckley stelden bij 12 meisjes een koperverlies per menstruatieperiode vast van gemiddeld  $0,11 \pm 0,07$  mg, hetgeen overeenkomt met gemiddeld 4 mcg/dag (39).

In het voorgaande werd al vermeld dat de hoeveelheid koper in het lichaam in de eerste weken na de geboorte daalt van ca. 15 tot ca. 10 mg koper. In de daaropvolgende jaren neemt deze hoeveelheid toe tot ca. 100 mg aan het einde van de groeiperiode op 16-jarige leeftijd. Hieruit kan met behulp van de groeitabellen van Roede en Van Wieringen worden berekend dat de koperbehoefte tijdens groei globaal 0,015 mg/dag (spreiding 0,01-0,02 mg/dag) zal bedragen (40).

### 19.2.3. Zwangerschap en lactatie.

De groep van Turnlund heeft met behulp van radioactief gemerkt koper de koperabsorptie en -retentie bij zwangere en niet-zwangere vrouwen onderzocht (26). De voeding die de proefpersonen gebruikten was rijk aan dierlijk of plantaardig eiwit. De koperretentie in de tweede helft van de zwangerschap bedroeg 0,35 en 0,85 mg/dag bij een inneming van 1,44 respectievelijk 2,53 mg/dag.

Tijdens de zwangerschap onttrekt de foetus ca. 15 mg koper aan de lichaamsvoorraad van de vrouw. Met de placenta gaat daarnaast gemiddeld 0,5 mg koper verloren. Via bloedverlies bij de bevalling gaat waarschijnlijk slechts een verwaarloosbare hoeveelheid koper verloren.

De hoeveelheid koper die extra nodig is tijdens de lactatieperiode kan worden berekend met behulp van het kopergehalte van moedermelk (zie §19.2.2.). Bij een produktie van 800 ml per dag moet een koperuitscheiding via moedermelk van 0,20-0,40 mg koper worden gecompenseerd.

### 19.2.4. Biologische beschikbaarheid.

Voor het absorptiepercentage van koper uit de voeding worden in de literatuur gemiddelde waarden vermeld van 25-75% (41). Deze percentages zijn gebaseerd op de resultaten van 7 onderzoeken die zijn uitgevoerd in de periode 1955-1984 met radio-actief gemerkt koper bij in totaal 65 proefpersonen. Een gemiddeld absorptiepercentage van 25-30% is waargenomen in onderzoek bij zowel jonge als oudere

mannen (28). De interindividuele verschillen waren echter groot, terwijl ook de samenstelling van de voeding van invloed kan zijn geweest op de koperabsorptie. De groep van Young vond voor ouderen zowel bij een normale als bij een verlaagde koperinneming een, hoewel niet significante, lagere absorptie van koper (42).

Turnlund signaleert voorts een daling van de koperabsorptie van 42 tot 26% bij een toename van de koperinneming van 1,44-3,26 mg per dag (43). In een latere publikatie vergelijkt deze auteur de resultaten van dit onderzoek met andere in de literatuur gerapporteerde resultaten. Hierbij werd een nauw verband vastgesteld tussen de koperinneming die varieerde van 0,78-7,53 mg/dag, en de koperabsorptie die varieerde van 12-56% (29).

Bij zuigelingen is de absorptie van koper uit moedermelk hoger (50%) dan die uit een gemengde voeding.

Het is geruime tijd bekend dat er een antagonisme bestaat tussen koper en zink. Dit is vooral bij dieren vastgesteld. Een overmaat aan inneming van het ene element gaat gepaard met een verminderde concentratie van het andere element in bloed en lever. Bij patiënten met sikkelcelanemie is een koperdeficiëntie vastgesteld die het gevolg was van een inneming van uitzonderlijk hoge doses zink (150 mg/dag) (44). Colin et al vonden echter bij 23 jonge vrouwen geen verschil in koperretentie bij een voeding met 10 of 19 mg zink en 2 mg koper (45). In een onderzoek bij 26 volwassen mannen werd waargenomen dat 50 mg zink/dag in vergelijking met een placebo geen invloed had op het kopergehalte van het bloed of ceruloplasminegehalte (46). De activiteit van het superoxydedismutase was in de erytrocyt echter wel lager in de groep die 50 mg zink/dag kreeg toegediend. Uit deze bevinding kan worden geconcludeerd, dat 50 mg zink/dag al een negatief effect kan hebben op de koperstatus. De resultaten van verschillende andere onderzoeken bij mensen naar het effect van zink op de koperabsorptie suggereren dat zink/koperverhoudingen in de voeding groter dan 10:1 de koperstatus nadelig zou beïnvloeden (47). De groep van Young vond bij bejaarden een verhoging van de koperabsorptie als bij een koperinneming van ca. 2,8 mg/dag de zinkinneming verlaagd werd van 14 tot 4 mg/dag, d.w.z. wanneer de zink/koperverhouding van 5 tot 1,5 verlaagd werd (42). Dit effect werd niet bij jonge mannen gevonden.

Van tin, calcium, foliumzuur en verschillende voedingsvezelcomponenten is geen effect op de koperbalans vastgesteld (16,23,48,49,50).

In dierexperimenteel onderzoek verlaagde cadmium de koperabsorptie op een wijze die vergelijkbaar is met het effect van zink (51). Seelig heeft er op gewezen dat een hoge koper/molybdeenverhouding in de voeding verantwoordelijk zou kunnen zijn voor ijzergebreksanemie bij de mens (52). Deze opvatting wordt volgens de commissie echter nog te weinig door resultaten van onderzoek gesteund.

Een verhoging van de vitamine C inneming leidt tot een verlaging van de koperabsorptie en -retentie bij diverse diersoorten. Finley en Cerklewski vonden in onderzoek bij jonge mannen dat toediening van 1500 mg vitamine C/dag aan een voeding met gemiddeld  $1,82 \pm 0,69$  mg koper/dag leidde tot een daling van het koper- en het ceruloplasminegehalte in serum (53). Na beëindiging van de vitamine C toediening

## *koper*

steeg het niveau van deze parameters weer. De veranderingen bleven binnen de grenzen van de normaalwaarden.

Over het effect van het niveau van de eiwitinneming op de koperabsorptie zijn tegenstrijdige resultaten gepubliceerd (28,45,54,55,56). Bij een voeding rijk aan plantaardig eiwit werd een hogere koperretentie gevonden dan bij een voeding rijk aan dierlijk eiwit. Dit was echter het gevolg van een hoger kopergehalte van plantaardige voedingsmiddelen (26,57).

Tenslotte moet worden vermeld dat van sucrose en fructose in vergelijking met zetmeel een negatieve invloed lijkt uit te gaan op de benutbaarheid van koper (58,59).

### **19.2.5. Toxiciteit.**

De eerste symptomen van inneming van overmatig koper zijn irritatie van de darmstrijmvliezen. Dit heeft misselijkheid, braken en dergelijke tot gevolg.

Een toeneming van de hoeveelheid koper in de voeding leidt tot een stijging van het kopergehalte van het bloed. Het koper accumuleert bij een acute toxische dosis in de erythrocyten en bij chronische toevoer van grote hoeveelheden tevens in de lever en in de nieren. Wanneer het kopergehalte van de erythrocyten een bepaald niveau heeft bereikt, treedt hemolyse op. Dit kan zich voordoen niet alleen na orale koperinneming, maar ook wanneer het koper via andere wegen in het bloed komt, bijvoorbeeld via bepaalde dialyseprocedures (11).

De hoeveelheid anorganisch koper die nodig is om acute symptomen te veroorzaken wordt geschat op 10-15 mg (60). Het Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives stelde in 1971 de veilige inneming vast op 0,5 mg/kg voedsel (61).

De verschijnselen die optreden bij de inneming van een overmaat koper zijn weinig specifiek en betreffen onder andere misselijkheid, braken en diarree. In ernstige gevallen treden anurie, hypotensie en coma op.

## **19.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

### **19.3.1. Inleiding.**

Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk een minimumbehoefte vast te stellen. Uit de beschikbare informatie is wel een adequaat gebied van inneming af te leiden.

Onderzoeken bij volwassenen die parenteraal worden gevoed, zijn volgens de commissie ongeschikt voor het bepalen van de koperbehoefte van gezonde volwassenen.

Omdat de gegevens over het endogeen koperverlies via de feces onvolledig zijn, kan een schatting van de koperbehoefte via de factoriële methode niet eenduidig zijn. Op basis van de beschikbare informatie (zie §19.2.1.) kan volgens de commissie



worden berekend dat de hoeveelheid koper die door het lichaam moet worden geabsorbeerd om voor normale verliezen te compenseren 0,7-1,5 mg/dag zou moeten bedragen. Daarbij moet in aanmerking worden genomen dat het endogeen verlies via de gal mogelijk afhankelijk is van het niveau van de voorziening met koper. Verliezen aan koper via de urine zijn volgens de commissie verwaarloosbaar klein. Hetzelfde geldt voor verliezen als gevolg van de menstruatie. Als wordt uitgegaan van een *werkelijke* absorptie van 40% (dit komt overeen met ca. 30% (netto) absorptie) zou op grond van deze gegevens de inneming van koper met de voeding 1,75-3,75 mg/dag moeten bedragen. In dit traject is de individuele variatie in de verliezen verdisconteerd.

Uit balansonderzoeken blijkt dat een positieve koperbalans wordt bereikt bij een gemiddelde inneming van meer dan 1,4 mg koper/dag exclusief verliezen via de huid. Voor deze laatste verliezen is uitgegaan van 0,3 mg/dag.

### 19.3.2. Adequaat gebied van inneming.

Het zal duidelijk zijn, dat het adequate gebied van inneming voor koper door het ontbreken van voldoende informatie globaal van karakter moet zijn. De commissie beveelt voorlopig aan om voor de behoeftevoorziening van volwassenen te streven naar een niveau van 1,5-3,5 mg koper/dag. Dit is het traject waarbinnen waarschijnlijk de behoeftevoorziening moet plaatsvinden zonder kans op toxiciteit en tekorten. Met behulp van dit niveau kan op basis van het lichaamsgewicht het adequate gebied van inneming van de andere leeftijdsgroepen worden berekend (zie tabel 19.3).

Uit de koperinneming via moedermelk kan een koperbehoefte voor zuigelingen van 0-½ jaar worden afgeleid van 0,20 tot 0,40 mg/dag. Als wordt uitgegaan van een absorptiepercentage van 40% voor een andere voeding dan moedermelk (absorptie 50%) zou 0,3-0,5 mg koper/dag moeten worden ingenomen.

Tijdens de zwangerschap wordt in de foetus en de placenta ca. 16 mg koper vastgelegd. Uit het feit dat bij prematuur geboren kinderen weinig of geen koper voorraad aanwezig is, kan worden afgeleid dat de extra koperbehoefte tijdens zwangerschap zich beperkt tot de laatste 2 à 3 maanden. Tijdens deze periode zou daarom ca. 0,2 mg koper/dag extra moeten worden geabsorbeerd. Als rekening wordt gehouden met een absorptiepercentage van 40% betekent dit een extra koperinneming via de voeding tijdens het laatste trimester van de zwangerschap van ca. 0,5 mg koper/dag.

Tijdens de lactatieperiode moet de hoeveelheid koper, die via de moedermelk wordt uitgescheiden, worden gecompenseerd. Als wordt uitgegaan van een absorptiepercentage van 40%, dan komt dit neer op 0,5-1,0 mg koper/dag extra.

Op grond van het voorgaande wordt voor zwangere vrouwen tijdens het laatste trimester van de zwangerschap en voor lacterende vrouwen het adequate gebied van inneming door de commissie vastgesteld op 2-3,5 mg koper/dag.

19.4. LITERATUUR

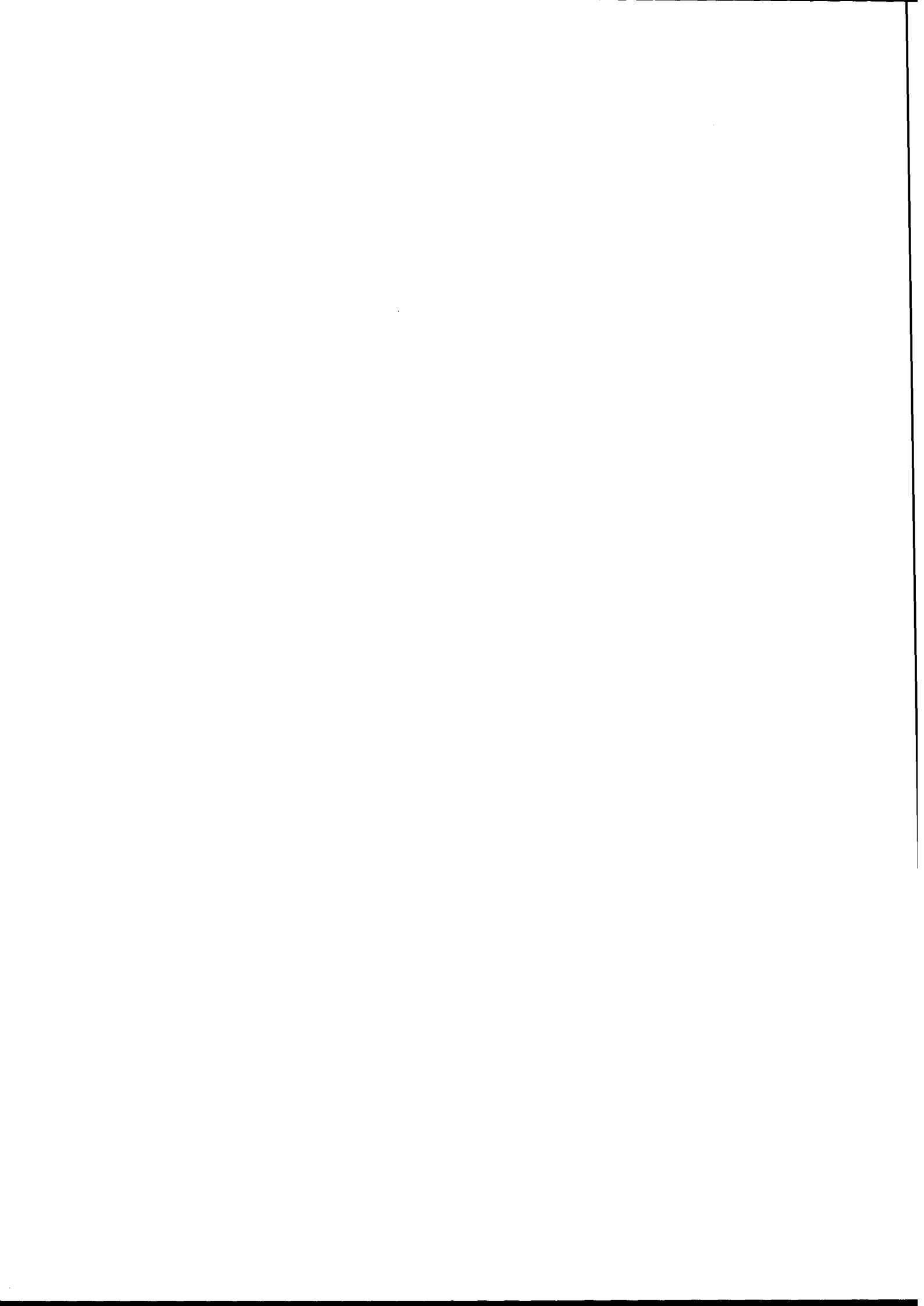
1. Hart EB, et al. Iron in nutrition: VII. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat. *J Biol Chem* 1928; 77: 797-812.
2. Mills ES. The treatment of idiopathic (hypochromic) anaemia with iron and copper. *Canad Med Ass J* 1930; 22: 175-8.
3. Mills ES. Idiopathic hypochromemia. *Am J Med Sci* 1931; 182: 554-65.
4. Coördinatie-Commissie voor de metingen van radioactiviteit en xenobiotische stoffen. *Koper in milieu en voeding in Nederland*. 's-Gravenhage: 1987.
5. O'Dell BL. Copper. In: *Nutrition Reviews. Present knowledge in Nutrition*. Washington DC: Nutrition Foundation, 1984; 506-18.
6. Anoniem. Newly found roles for copper. *Nutr Rev* 1985; 43: 117-9.
7. Prasad AS. *Trace elements and iron in human metabolism*. New York: Plenum Medical Book Company, 1978.
8. Cordano A, et al. Copper deficiency in infancy. *Pediatrics* 1964; 34: 324-36.
9. Cordano A, et al. Hypocupremia and neutropenia in copper deficiency. *Blood* 1966; 28: 280-3.
10. Golden MHN. *Trace elements in human nutrition*. *Human Nutr: Clin Nutr* 1982; 36C: 185-202.
11. Mason MS. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J Nutr* 1979; 109: 1979-2066.
12. Klevay LM. Interactions of copper and zinc in cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 1980; 355: 140-51.
13. Bunker VW, et al. Assessment of zinc and copper status of healthy elderly people using metabolic balance studies and measurement of leucocyte concentrations. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1096-102.
14. Cartwright GE, Wintrobe MM. Copper metabolism in normal subjects. *Am J Clin Nutr* 1964; 14: 224-32.
15. Jacob RA, et al. Whole body surface loss of trace metals in normal males. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1379-83.
16. Klevay LM, et al. The human requirement for copper. I. Healthy men fed conventional, American diets. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 45-50.
17. Consolazio CF, et al. The trace mineral losses in sweat. *U.S. Army Med Res Nutr Lab Report N° 284*, 1964; 1-14.
18. Bloomer LC, Lee GR. Normal copper metabolism. In: Powell LW, ed. *Metals and the liver*. 1978; 179-239.
19. Frommer DJ. Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Gut* 1974; 15: 125-9.
20. Umoren J, Kies C. Menstrual blood losses of iron, zinc, copper and magnesium in adult female subjects. *Nutr Rep Int* 1982; 26: 717-26.
21. Underwood EJ. *Trace elements in human and animal nutrition*. New York: Academic Press, 1971.
22. White HS, Gynne TN. Utilization of inorganic elements by young women eating iron-fortified food. *J Am Diet Ass* 1971; 59: 27-33.
23. Spencer H, et al. Metabolic balances of cadmium, copper, manganese, and zinc in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1867-75.
24. Robinson MF, et al. Metabolic balance of zinc, copper, cadmium, iron, molybdenum and selenium in young New Zealand women. *Br J Nutr* 1973; 30: 195-205.
25. Turnlund JR, et al. Zinc, copper and iron balance in elderly men. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2641-7.
26. Turnlund JR, et al. Copper absorption and retention in pregnant women fed diets based on animal and plant proteins. *J Nutr* 1983; 113: 2346-52.
27. Hartley TF, et al. Simultaneous measurement of Na, K, Ca, Mg, Cu and Zn balances in man. *Clin Chim Acta* 1974; 52: 321-33.
28. Turnlund JR, et al. Iron and copper absorption in young and elderly men. *Nutr Res* 1988; 8: 333-43.
29. Turnlund JR, et al. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope <sup>65</sup>Cu. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 870-8.
30. Cavell PA, Widdowson EM. Intakes and excretions of iron, copper and zinc in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1964; 39: 496-501.
31. Vuori E. *Copper, iron, manganese and zinc in breast milk*. Helsinki: Proefschrift, 1979.
32. Feeley RM, et al. Copper, iron and zinc contents of human milk at early stages of lactation. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 443-8.

Tabel 19.3. Adequaat gebied van inneming voor koper per dag.

categorie/ leeftijd jr	mg
zuigelingen	
0-½	0,3-0,5 <sup>1)</sup>
½-1	0,3-0,5
jongens	
1-4	0,3-0,7
4-7	0,5-1,0
7-10	0,6-1,4
10-13	1,0-2,5
13-16	1,5-3,0
16-19	1,5-3,5
meisjes	
1-4	0,3-0,7
4-7	0,5-1,0
7-10	0,6-1,4
10-13	1,0-2,5
13-16	1,5-3,0
16-19	1,5-3,5
mannen	
19-22	1,5-3,5
22-50	1,5-3,5
50-65	1,5-3,5
>65	1,5-3,5
vrouwen	
19-22	1,5-3,5
22-50	1,5-3,5
50-65	1,5-3,5
>65	1,5-3,5
zwangeren	
3e trimester	2,0-3,5
zogenden	2,0-3,5

1) Dit komt overeen met 0,06-0,09 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

33. Fransson GB, Lönnerdal B. Iron, copper, zinc, calcium and magnesium in human milk fat. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 185-9.
34. Ciba-Geigy. *Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Körperflüssigkeiten*. Basel: Ciba-Geigy, 1977.
35. Casey CE, et al. Studies in human lactation: zinc, copper, manganese and chromium in human milk in the first month of lactation. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1193-200.
36. Cordano A. The role played by copper in the *physiopathology and nutrition of the infant and the child*. *Ann Nestlé* 1974; 33: 5-19.
37. Castillo-Duran C, et al. Controlled trial of copper supplementation during the recovery from marasmus. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 898-903.
38. Price NO, et al. Copper, manganese and zinc balance in pre-adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 258-60.
39. Greger JL, Buckley S. Menstrual loss of zinc, copper, magnesium and iron by adolescent girls. *Nutr Rep Int* 1977; 16: 639-47.
40. Roede MJ, Van Wieringen JC. Growth diagrams 1980; Netherlands third nation-wide survey. *T Soc Gezondheidsz* 1985; 63 suppl: 1-34.
41. Ting BTG, et al. Copper absorption in healthy young men: studies with stable isotope  $^{64}\text{Cu}$  and neutron activation analysis. *Nutr Res* 1984; 4: 757-69.
42. August D, et al. Determination of zinc and copper absorption at three dietary Zn-Cu ratios by using stable isotope methods in young adult and elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1457-63.
43. Turnlund JR. Zinc, copper and iron nutrition studied with enriched stable isotopes. *Biol Trace Elem Res* 1987; 12: 247-57.
44. Prasad AS, et al. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *J Am Med Ass* 1978; 240: 2166-8.
45. Colin MA, et al. Effect of dietary zinc and protein levels on the utilization of zinc and copper by adult females. *J Nutr* 1983; 113: 1480-8.
46. Fischer PWF, et al. Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 743-6.
47. Solomons NW, et al. Studies on the bio-availability of zinc in human: intestinal interaction of tin and zinc. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 566-71.
48. Johnson MA, et al. Effects of dietary tin on zinc, copper, iron, manganese, and magnesium metabolism of adult males. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1332-8.
49. Milne DB, et al. Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper and iron absorption and excretion. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 535-9.
50. Van Dokkum W, et al. Physiological effects of fibre-rich types of bread. 1. The effect of dietary fibre from bread on the mineral balance of young men. *Br J Nutr* 1982; 47: 451-60.
51. Mills CF, et al. Metal interactions in the aetiology of trace elements deficiency and toxicity. *Nutr Res* 1985; i: 471-4.
52. Seelig MS. Proposed role of copper-molybdenum interaction in iron-deficiency and iron-storage diseases. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 657-72.
53. Finley EB, Cerklewski FL. Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young adult men. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 553-6.
54. Sandstead HH. Copper bioavailability and requirements. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 809-14.
55. Greger JL, Snedeker SM. Effect of dietary protein and phosphorus levels on the utilization of zinc, copper and manganese by adult males. *J Nutr* 1980; 110: 2243-53.
56. Mahalko JR, et al. Effect of a moderate increase in dietary protein on the retention and excretion of Ca, Cu, Fe, Mg, P, and Zn by adult males. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 8-14.
57. Van Dokkum W. Dietary recommendations and mineral utilization. The effect of quantity and kind of dietary protein on mineral balance, bowel function and blood pressure of young men. *Amsterdam: Proefschrift*, 1984; 67-87.
58. Fields M, et al. Effect of copper deficiency on metabolism and mortality in rats fed sucrose or starch diets. *J Nutr* 1983; 113: 1335-45.
59. Reiser S, et al. Role of dietary fructose in the enhancement of mortality and biochemical changes associated with copper deficiency in rats. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 214-22.
60. Burch RE, et al. Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. *Clin Chem* 1975; 21: 501-20.
61. FAO/WHO. Evaluation of food additives. Fourteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *WHO Tech Rep Ser* 1971; 462: 18.
62. Taper LJ, et al. Zinc and copper retention during pregnancy: the adequacy of prenatal diets with and without dietary supplementation. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1184-92.
63. Engel RW, et al. Copper, manganese, cobalt and molybdenum balance in pre-adolescent girls. *J Nutr* 1967; 92: 197-204.
64. Price NO, Bunce GE. Effect of nitrogen and calcium on balance of copper, manganese and zinc in pre-adolescent girls. *Nutr Rep Int* 1972; 5: 275-80.



# 20. Zink

<b>20.1. INLEIDING</b>	251
20.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	251
20.1.2. Fysiologische betekenis	251
20.1.3. Deficiëntieverschijnselen	252
20.1.4. Bepaling van de zinkstatus	253
<b>20.2. ZINKBEHOEFTE</b>	254
20.2.1. Volwassenen	254
20.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	255
20.2.3. Zwangerschap en lactatie	257
20.2.4. Biologische beschikbaarheid	257
20.2.5. Toxiciteit	259
<b>20.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	259
20.3.1. Inleiding	259
20.3.2. Adequaat gebied van inneming	261
<b>20.4. LITERATUUR</b>	261

*zink*

## 20.1. INLEIDING

### 20.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Zink (Zn, atoommassa 65,4) komt in vrijwel alle plantaardige en dierlijke weefsels voor als Zn(II). Reeds in de 19e eeuw werd bekend, dat zink essentieel is voor de groei van *Aspergillus niger*. In 1934 beschreven Todd et al. dat zink essentieel is voor de rat (1). Pas in 1961 werd duidelijk dat ook voor de mens zink een essentiële voedingsstof is (2).

Het zinkgehalte van voedingsmiddelen is laag. Zink komt relatief veel voor in vlees, kaas, granen, brood en noten. Voorts zijn minder gangbare voedingsmiddelen als oesters, kreeft en krab goede bronnen (3).

### 20.1.2. Fysiologische betekenis.

Het lichaam van de mens bevat ca. 2 g zink. Het grootste deel van het zink bevindt zich in botten, huid, spieren en lever. De hoogste concentraties zink worden aangetroffen in prostaat, sperma en het oog.

Zink is een onderdeel van meer dan 80 enzymen (4). Het eerste enzym waarvan werd aangetoond dat het zink bevat was koolzuuranhydrase. Voorbeelden van andere zinkbevattende enzymen zijn: carboxypeptidases, alcoholdehydrogenase, alkalisch fosfatase en DNA- en RNA-polymerases. De zinkbevattende enzymen zijn van invloed op een groot aantal processen in het lichaam. Zink is betrokken bij de stofwisseling van nucleïnezuren en daardoor bij de biosynthese van eiwitten, bij de celdeling (groei) en dus bij de vernieuwing van weefsels (5).

Voorts zijn er aanwijzingen dat zink betrokken is bij andere processen, zoals de koolhydraatstofwisseling, de steroïdsynthese in de testis, de bindweefselvorming, het functioneren van macrofagen en het immuunsysteem (5,6,7,8,9,10,11,12,13).

Daarnaast zijn er aanwijzingen voor een relatie tussen zink en vitamine A bij de mobilisatie van retinol uit de lever en bij de stofwisseling van het pigment rodopsine (14).

Het mechanisme van de zinkabsorptie staat nog ter discussie. Uit onderzoek bij de rat blijkt dat de absorptie voor een belangrijk deel plaatsvindt in het duodenum.

Bij de zinkabsorptie speelt metallothioneïne waarschijnlijk een belangrijke regulerende rol. Parenteraal of met de voeding toegediend zink verhoogt de synthese van metallothioneïne (15,16). In de mucosacellen bindt het metallothioneïne zink, dat daardoor niet meer wordt geabsorbeerd.

Daarnaast zijn nog verschillende andere factoren van invloed op de zinkabsorptie, onder andere de hoeveelheid koper, ijzer, calcium en fytaat in de voeding (zie verder §20.2.5.).

## *zink*

In plasma komt zink gebonden aan eiwitten voor en wel voornamelijk aan albumine (ca. 80%) en aan alfa-2-macroglobuline (ca. 20%) (17).

De zinkexcretie vindt voornamelijk plaats via de pancreas, de feces en mogelijk ook via de darmwand (18,19).

Klevay heeft gesuggereerd dat een verstoorde verhouding in de koper- en zinkstofwisseling een rol speelt bij het ontstaan van coronaire hartziekten (20). Fischer en Collins onderzochten bij ruim 180 mannen en vrouwen het verband tussen zink- en kopergehalten in het serum en 10 verschillende parameters, die in verband worden gebracht met een verhoogde kans op cardiovasculaire aandoeningen (21). De resultaten van dit onderzoek ondersteunen de hypothese van Klevay niet. De groep van Hooper vond dat een farmacologische hoeveelheid zink (160 mg) het HDL-cholesterolgehalte van het serum bij 12 gezonde mannen verlaagde (22). Onderzoekers stelden echter vast dat de verlaging van HDL-cholesterol als gevolg van zinksuppletie tijdelijk is en niet is gerelateerd aan de dosis (23).

### **20.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

#### *Bij dieren.*

Zinkdeficiëntie is beschreven bij verschillende diersoorten, onder andere ratten, muizen, varkens, kippen en hamsters. De symptomen die bij de verschillende diersoorten worden waargenomen vertonen grote overeenkomst. Tot deze symptomen behoren: dermatitis, uitputting, haaruitval, oogaandoeningen, atrofie van de testes, vertraagde botontwikkeling, groeivertraging en anorexie. Bij verschillende diersoorten veroorzaakt zinkdeficiëntie afwijkingen bij het embryo en/of de foetus (18,24,25). Deze afwijkingen zouden kunnen samenhangen met een verstoring van de DNA-synthese (26). Tot deze afwijkingen behoren misvormingen en een gestoorde immuunrespons (27,28). Ook bij jonge en volwassen ratten leidt zinkdeficiëntie tot een verstoring van de immuunrespons (29,30).

#### *Bij de mens.*

Een zinktekort kan ontstaan als gevolg een deficiënte voeding, malabsorptiesyndromen of excessieve verliezen, bijvoorbeeld bij uremie. Een zinkdeficiëntie kan ook secundair voorkomen, bijvoorbeeld bij levercirrose (31).

In de periode 1960-1970 zijn in Egypte en Iran voor het eerst verschijnselen van een zinktekort bij de mens waargenomen. De klinische verschijnselen van een zinkdeficiëntie bij de mens zijn: hypogonadisme die gepaard gaat met het achterblijven in de geslachtelijke ontwikkeling en groeivertraging, daarnaast hepatosplenomegalie, open epifyses, een verminderde smaakgevoeligheid en reukzin, lepelnagels en huidafwijkingen (ruwe huid, hyperpigmentatie, infecties). Vaak was er bij de patiënten in Egypte en Iran naast een zinkgebrek ook sprake van een ernstige anemie als gevolg van een ijzergebrek (5,18,32). Bovendien wordt een verhoogde gevoeligheid voor infecties waargenomen (4). Nachtblindheid wordt ook in verband gebracht met een zinktekort. Mogelijk speelt hierbij het enzym retineenreductase een rol (32). Een aantal typische kenmerken van een zinkdeficiëntie worden ook waargenomen bij acrodermatitis enteropathica, een aangeboren stoornis in de absorptie van zink (33).



De rol van zink bij de wondheling is lange tijd onderwerp van discussie geweest. Het is het meest waarschijnlijk, dat zinksuppletie bij zinkdeficiënte personen de wondgenezing bevordert, maar niet bij personen met een adequate zinkstatus (32).

Er zijn aanwijzingen dat zinkdeficiëntie een risicofactor kan zijn voor het optreden van complicaties tijdens de zwangerschap (34,35). De zinkstatus is mogelijk ook van invloed op het optreden van hypertensie tijdens de zwangerschap, wellicht via een invloed op de productie van prostaglandines (36,37). Een oordeel over de betekenis van deze aspecten is op dit moment niet mogelijk, onder andere omdat er onvoldoende specifieke parameters voor de zinkstatus ter beschikking staan (34,38).

#### 20.1.4. Bepaling van de zinkstatus.

Hoewel er verschillende methoden worden gehanteerd voor het bepalen van de zinkstatus is een methode die in de praktijk voldoet echter niet beschikbaar. Het zinkgehalte van plasma en serum kan een vertekend beeld geven, omdat deze gehalten onderhevig zijn aan schommelingen als gevolg van onder andere infecties, medicijngebruik en stress (18). Van een zinkdeficiëntie zou sprake zijn bij een gehalte  $<0,7$  mcg/ml (bij zwangeren  $<0,5$  mcg/ml) (39).

Ook het zinkgehalte van haar wordt beïnvloed door versturende factoren zoals schoonheidsbehandelingen en variaties in seizoen, leeftijd en geslacht. Van een suboptimale zinkstatus zou sprake zijn bij een zinkgehalte  $<100$  mcg/g haar en van een deficiëntie bij  $<70$  mcg/g haar (39).

De bepaling van zink in 24-uurs urine is minder geschikt als parameter van de zinkstatus in verband met het risico op zinkverontreiniging van het monster en de kans op onvolledige verzameling.

In dierexperimenteel onderzoek kan het zinkgehalte van botten als parameter voor de zinkstatus worden gehanteerd.

Methoden voor het bepalen van de zinkstatus die nog in ontwikkeling zijn, betreffen onder andere de bepaling van het zinkgehalte in erythrocyten en leucocyten, het zinkgehalte in speeksel en het testen van het smaakvermogen (39,40,41,42).

Een zinkdeficiëntie kan op dit moment onder praktijkomstandigheden alleen met zekerheid worden vastgesteld door, onder gecontroleerde omstandigheden, de respons van bovengenoemde parameters op orale zinksuppletie na te gaan (18). Onder experimentele omstandigheden lijkt de biologische halfwaardetijd van een dosis radioactief zink ( $^{65}\text{Zn}$ ) in het gehele lichaam een goede indicator te zijn.

zink

## 20.2. ZINKBEHOEFTE

### 20.2.1. Volwassenen.

#### Balansonderzoeken.

In tabel 20.1 wordt een overzicht gegeven van balansonderzoeken bij volwassenen. Een positieve zinkbalans bij mannen werd gevonden bij een zinkinneming van gemiddeld >8 mg/dag. Bij vrouwen was de zinkbalans gemiddeld ongeveer

Tabel 20.1. Zinkbalansonderzoeken bij volwassenen.

deelnemers	duur			voeding	zink-inneming mg/dag	balans <sup>1)</sup> mg/dag	excretie met urine mg/dag	ref.
	dgn	wkn	uur					
8 mannen	18-24			gemengd 200 mg Ca	13,1±0,1	+1,14±0,6	0,66±0,04	(89)
4 mannen				800 mg Ca	13,0±0,4	+0,60±0,71	0,60±0,07	
6 oudere mannen		6		gemengd	15,5±0,3	+0,1 ±0,5	0,8 ±0,1	(51)
4 oudere mannen		6		gemengd	15,4±0,3	3x pos. 1x neg.	0,7 ±0,1	
8 mannen				gemengd				(49)
	31-42				ca. 8	0,62-1,83	0,32-0,42	
	108-126				ca. 4	-0,06-1,09	0,23-0,56	
	18-24				ca. 34	3,16-6,38	0,47-1,16	
10 vrouwen	35			preparaat- voeding	0,17±0,02	neg.	0,06±0,02	(47)
10 oudere mannen en vrouwen			120	gemengd	8,8 (5,6 tot 13,7)	0,2 (-1,1 tot +1,0)	0,04±0,5	(45)
8 vrouwen	30			gemengd	11,5	ca. 0	maximaal 0,17	(43)
4 vrouwen	27			vlees, brood en ijs met thee en koffie	18	pos.	0,21±0,89	(44)
9 mannen en vrouwen	2	2		standaard voeding	14,6	3,6	0,7	(46)
9 personen	24			gemengd 200 mg Ca	12,3	+0,73 (n=4) +0,17 (n=5)	?	(90)
5 mannen	4x7			1300 mg Ca vloeibaar	19,5	gemiddeld 7,3-8,3	?	(91)
12 mannen	2x20			witbrood zemelen- brood	9,0±0,2 11,3±0,2	-0,6±1,7 -0,4±1,0	0,7 ±0,3 0,6 ±0,3	(92)
8 zwangere vrouwen		1 en 4		gemengd	7,6	1,1	0,3	(65)
16 zwangere vrouwen		1 en 4		idem aange- vuld met preparaat	22,2	3,5	0,3	

1) Inneming-feces-urine.

nul bij een inneming van gemiddeld 11,5 mg/dag en gemiddeld positief bij een inneming van gemiddeld 18 mg/dag (43,44). Twee onderzoeken waaraan zowel mannen als vrouwen deelnamen, gaven gemiddeld een positieve zinkbalans te zien bij een inneming van gemiddeld ca. 9 resp 14 mg/dag (45,46). Op individueel niveau was de zinkbalans negatief bij een zinkinneming tot ongeveer 15 mg/dag.

#### *Factoriële methode.*

Inzicht in de behoefte aan zink kan ook worden verkregen door de verliezen te schatten die via feces, urine en dergelijke optreden en die met de voeding moeten worden gecompenseerd.

In een onderzoek bij 10 vrouwen, met een minimale zinkinneming van 0,17 mg/dag, bedroeg de excretie via de feces  $0,29 \pm 0,07$  mg voor 5 gebruiksters van hormonale anticonceptiva en  $0,38 \pm 0,15$  mg voor de overige vijf vrouwen in dit onderzoek. De excretie met de urine was respectievelijk  $0,06 \pm 0,02$  en  $0,15 \pm 0,08$  mg/dag (47).

Op basis van gegevens bij 6 mannen schatten Baer en King het endogene zinkverlies met feces en urine op gemiddeld  $1,36 \pm 0,59$  mg/dag (48). Na een depletieperiode bedroeg de gemiddelde excretie met feces en urine echter respectievelijk 0,5 en 0,14 mg/dag. In een literatuuroverzicht uit 1974 wordt de zinkexcretie via de urine geschat op 400-600 mcg/dag (18). Bij de onderzoeken die in tabel 20.1 staan vermeld blijkt de zinkexcretie met de urine bij een positieve balans te variëren van 200-800 mcg/dag.

Uit onderzoek is gebleken dat zinkverliezen via de huid variëren afhankelijk van het niveau van inneming (49). Het gemiddelde zinkverlies via zweet bedroeg in dit onderzoek 0,18-0,52 mg/dag. Bij 13 mannen werd een zinkverlies via zweet vastgesteld van gemiddeld  $0,50 \pm 0,38$  mg/dag bij een inneming van 12,7 (6,6-19,6) mg zink/dag (50). Andere onderzoekers namen bij 5 proefpersonen een gemiddelde excretie via zweet waar van  $0,81 \pm 0,10$  mg/dag bij een inneming van 15,7 mg zink/dag (48). De groep van Turnlund schat het zinkverlies via zweet op minder dan 0,5 mg/dag (51). Verliezen via haar en nagels worden geschat op 0,03 mg/dag (52).

In een onderzoek bij 10 vrouwen is een zinkverlies via de menstruatie vastgesteld van ca. 5 mcg/dag (47). Op grond van een bloedverlies van 22-69 ml per cyclus van 28 dagen (§15.2.1.) kan bij een zinkgehalte van het bloed van 700 mcg/100 ml een zinkverlies per cyclus worden berekend van 5,5-17 mcg per dag.

Met betrekking tot het zinkgehalte van sperma zijn waarden gerapporteerd van 0,01-0,60 mg/ml. In een depletie-onderzoek bleek het zinkverlies via sperma te variëren van 0,08 tot 1,5 mg zink per ejaculatie (48).

### **20.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.**

Het zinkgehalte van moedermelk is afhankelijk van het moment van de lactatieperiode. Het zinkgehalte van het colostrum is ca. 10 mg/l. Dit gehalte neemt af tot ca. 5 mg/l in de eerste 2 weken en tot gemiddeld 3 mg/l in de 3e en 4e week van de lactatieperiode. Het zinkgehalte daalt daarna geleidelijk tot gemiddeld 1,5 mg/l na de 3e maand (53,54,55). Bij een consumptie van 800 ml/dag neemt de zuigeling dan gemiddeld 1,2 mg zink per dag in, hetgeen overeenkomt met ca. 225 mcg zink/kg

## *zink*

lichaamsgewicht. Solomons schat op basis van gegevens van parenteraal gevoede zuigelingen dat tijdens het eerste levenshalfjaar 100 mcg/kg lichaamsgewicht/dag moet worden geabsorbeerd (56).

### *Balansonderzoeken.*

De commissie maakt om methodologische redenen geen gebruik van de resultaten van balansonderzoeken die zijn uitgevoerd vóór 1950.

Uit een balansonderzoek bij zuigelingen van 5-8 dagen blijkt dat bij een inneming van 200-1200 mcg/kg lichaamsgewicht bij zuigelingen gemiddeld in negatieve zinkbalans waren (57). Ziegler et al onderzochten met stabiele isotopen kinderen in leeftijd variërend van 0-1 jaar (58). Zij kregen gedurende vier proefperioden van twee weken een preparaatvoeding met 6,6 of 1,5 mg zink per liter. De kinderen vertoonden bij beide zinkinnemingen een positieve balans van resp. 0,45 en 0,26 mg/dag. In een ander onderzoek werd aangetoond dat de extrinsieke labeling die in het onderzoek van de groep van Ziegler werd toegepast, toelaatbaar was (59). Volgens de auteurs is het opmerkelijk dat bij een verlaging van de zinkinneming door deze kinderen met een factor 4 een positieve zinkbalans werd gehandhaafd doordat enerzijds de absorptie werd verhoogd en anderzijds de endogene verliezen werden verkleind.

In een onderzoek bij 11 kinderen van 0-8 jaar werd bij een dagelijkse inneming van  $302 \pm 106$  mcg zink/kg lichaamsgewicht ( $4,6 \pm 12,3$  mcg zink/dag) gemiddeld een positieve zinkbalans waargenomen (60). Het betrof hier echter een nogal heterogene groep met een grote spreiding in de zinkretentie.

De groep van Engel stelde een positieve zinkbalans vast bij kinderen van 7-12 jaar met een zinkinneming van 4,6-9,2 mg/dag (61). Regressie-analyse wees uit dat de hoeveelheid zink die moest worden ingenomen om de balans in evenwicht te laten zijn 2,75 mg/dag was. De auteurs bevelen op basis van dit onderzoek een inneming van 6 mg zink/dag aan. Bij deze aanbeveling is rekening gehouden met verliezen via de huid en de behoefte tijdens de groei.

Andere onderzoekers stelden voor dezelfde leeftijdsgroep een positieve zinkbalans vast bij een inneming van 4,5-7 mg/dag (exclusief eventuele verliezen via de huid) (62). De groep van Ritchey vond bij meisjes van 7-9 jaar een positieve zinkbalans bij een inneming van 5,6-14,6 mg/dag (63). Er werd in dit onderzoek een tendens tot een hogere zinkretentie bij een hogere inneming waargenomen. Op basis van metingen aan de arm werd het totale zinkverlies per dag via zweet van deze onderzoeksgroep geschat op 0,9-1,8 mg/dag. Deze hoeveelheid komt overeen met 11-23% van de inneming. Dit percentage is in vergelijking met de waarnemingen bij volwassenen relatief hoog, hetgeen waarschijnlijk moet worden toegeschreven aan de gehanteerde bepalingmethode.

### *Groei.*

Voor de bepaling van de behoefte aan zink voor de groei wordt in de literatuur meestal uitgegaan van berekeningen op basis van het zinkgehalte van de vetvrije lichaamsmassa en de toeneming van deze massa tijdens groei.

Het zinkgehalte per kg vetvrije massa bedraagt ca. 20 mg bij de foetus (13 mg/kg lichaamsgewicht). Dit gehalte neemt toe met de leeftijd tot ca. 30 mg/kg vetvrije massa bij een volwassene (64). Op grond van een gemiddelde groei tijdens het eerste levenshalfjaar van 4 g/kg lichaamsgewicht/dag kan worden berekend dat de behoefte voor groei tijdens deze periode ca. 78 mcg/kg lichaamsgewicht/dag (ca. 450 mcg/dag) bedraagt. Tijdens het tweede levenshalfjaar, waarin de groei gemiddeld 1,5 g/kg lichaamsgewicht/dag bedraagt, is de behoefte voor groei ca. 26 mcg/kg lichaamsgewicht/dag (ca. 225 mcg/dag). De WHO komt op soortgelijke wijze tot 350 mcg/dag voor de eerste 4 maanden en 200 mcg/dag voor de leeftijd van 5-12 maanden. Hierbij wordt echter geen rekening gehouden met de hoeveelheid zink in het botweefsel (65).

Sandstead heeft eenzelfde berekening uitgevoerd voor 0-20 jarigen (66). Voor de leeftijd van 0-5 maanden schat deze auteur de behoefte aan zink tijdens de groei op 300 mcg/dag en voor 6-12 maanden op 200 mcg/dag. Bij jongens van 11-17 jaar is de behoefte groter dan 400 mcg/dag en tijdens de groeispurt maximaal 750 mcg/dag. Bij meisjes zet de groeispurt eerder in dan bij jongens en is de behoefte maximaal 600 mcg/dag. De WHO schat op basis van de toeneming van de hoeveelheid vetvrije massa van het lichaam voor jongens van 11-17 jaar de behoefte aan zink tijdens groei op 800 mcg/dag en voor meisjes van 10-13 jaar op 650 mcg/dag (65).

### 20.2.3. Zwangerschap en lactatie.

Een pasgeborene bevat gemiddeld 13 mg zink/kg lichaamsgewicht (65). Sandstead gaat er vanuit dat de zinkconcentratie in de placenta gelijk is aan die in de foetus en dat de zinkretentie tijdens de zwangerschap is gerelateerd aan de eiwitretentie, die voor 75% in de tweede helft van de zwangerschap plaats vindt (67). Op basis van deze veronderstelling is door deze onderzoeker de extra zinkbehoefte tijdens de tweede helft van de zwangerschap geschat op 0,75 mg per dag. De WHO schat de behoefte voor groei tijdens de zwangerschap op 0,55 mg per dag voor de eerste 20 weken, 0,9 mg per dag voor de 20e t/m 30e week en 1 mg per dag voor de 30e t/m 40e week (65).

Andere onderzoekers komen op basis van resultaten van balansonderzoek tot de conclusie dat de zinkbehoefte van zwangeren varieert van 8-20 mg per dag (67).

Tijdens de lactatieperiode is de behoefte verhoogd met de hoeveelheid die nodig is om de uitscheiding van zink via moedermelk te compenseren (zie §20.2.2.).

### 20.2.4. Biologische beschikbaarheid.

De zinkstatus van het individu heeft een regulerende invloed op de zinkabsorptie waarschijnlijk onder invloed van metallothioneïne (zie ook §20.2.1.). Het percentage zink, dat wordt geabsorbeerd, neemt af bij een toenemende hoeveelheid zink in de voeding (68). Deze bevinding blijkt ook uit een onderzoek van de groep van Young (69) en, ondanks dat hierbij verschillende voedingen werden gebruikt, uit een samenvatting van voorgaande publikaties van de groep van Turnlund (70). Uit dierproeven

## *zink*

blijkt voorts dat deze verminderde absorptie al optreedt bij zeer lage concentraties oraal toegediend zink (vanaf 1 mg/kg voeder) (71). Gerapporteerde waarden voor de zinkabsorptie bij de mens variëren tussen 43-69% als het zink opgelost in water is toegediend en tussen 14-64% als het zink met een voedingsmiddel of een complete maaltijd is gegeven. De aanwezigheid van voedingsmiddelen remt kennelijk de zinkabsorptie (56,72,73,74).

Volkorenprodukten en peulvruchten remmen de absorptie van zowel organisch zink (in bijvoorbeeld oesters) als anorganisch zink. De belangrijkste component die hiervoor verantwoordelijk is, is voedingsvezel en daarnaast fytaat (56,73). In vitro vormt zink gemakkelijk complexen met fytaat, cellulose, hemicellulose en lignine. Met betrekking tot de hoeveelheid waarbij fytaat de beschikbaarheid van zink nadelig zou beïnvloeden bestaat nog geen eenstemmigheid. Resultaten van dierexperimenteel onderzoek wijzen er op dat bij een molaire verhouding tussen fytaat en zink  $\geq 12$  de beschikbaarheid van zink vermindert (75). Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt voorts dat zowel het bestaan van een zinkdeficiëntie als een hoog calciumgehalte in de voeding het remmend effect van fytaat op de zinkabsorptie vergroten (76,77). Bij 4 volwassen mannen verlaagde 2,3 g fytaat de zinkabsorptie van 34% tot 17,5%. De molaire fytaat/zinkverhouding in dit onderzoek was 15 (78).

Valberg et al. namen waar dat zowel haem- (51 mg) als non-haem-ijzer (26 mg) de absorptie van zinkchloride (6 mg zink) remden (79). Non-haem-ijzer remde echter niet de absorptie van zinkchloride uit een maaltijd.

In een ander onderzoek had haem-ijzer geen invloed op de absorptie van zinksulfaat (80). Non-haem-ijzer (ijzersulfaat) remde de zinkabsorptie uit oesters niet, maar remde wel de absorptie van zinksulfaat uit een preparaat bij ijzer/zinkverhoudingen van 1:1, 2:1 en 3:1. De totale hoeveelheid zink was 25 mg. Hoewel in de in dit onderzoek gebruikte hoeveelheden zink en ijzer in de voeding weliswaar hoog zijn, zijn de ijzer/zinkverhoudingen reëel. Een te hoge ijzerinneming zou de zinkbehoefte doen toenemen, terwijl een te hoge zinkinneming de koperbehoefte weer zou doen toenemen doordat de absorptie van koper (zie §19.2.4.) competitief wordt geremd door zink. Het is echter niet waarschijnlijk dat in de Nederlandse voeding de onderlinge verhouding tussen koper, ijzer en zink zodanig is dat met een interactie rekening zal moeten worden gehouden.

In een balansonderzoek is waargenomen dat tin de zinkabsorptie remde (81). De groep van Solomons vond op grond van zinkgehalten van het plasma geen effect van tin op de absorptie van zink (82). Andere onderzoekers rapporteerden, op basis van de retentie van  $^{65}\text{Zn}$ , dat een hoge dosis tin (36 mg) de zinkabsorptie uit zinksulfaat of uit een maaltijd remde (79). Een dergelijke hoeveelheid tin komt normaal niet voor in de voeding, maar wel bij regelmatig gebruik van bepaalde blikconserven (83). De groep van Young vond dat bij een inneming van 14 mg zink per dag de absorptie werd verlaagd wanneer de koperinneming werd verhoogd van 0,8 tot 2,8 mg/dag (69).

Onduidelijke of tegenstrijdige effecten op de zinkabsorptie zijn gerapporteerd van foliumzuur en de totale hoeveelheid eiwit (62,84,85,86,87). Geen effect is gevonden van calcium, vitamine C en fosfor in hoeveelheden tot 1 g/dag (62,88,89,90). Van

fosfor is een remmend effect op de zinkabsorptie vastgesteld in een hoeveelheid van 2,5 g/dag (85).

Cossack en Prasad vergeleken een standaard ziekenhuisvoeding met een voeding waarin soja-eiwit de belangrijkste eiwitbron was (91). De sojavoeding leidde tot een aanzienlijke daling van de zinkbalans bij 5 gezonde mannen (zinkbalans  $-2,39 \pm 0,8$  mg tijdens de sojavoeding en  $+3,25 \pm 1,6$  mg tijdens standaardvoeding; zinkinneming respectievelijk  $14,3 \pm 1,0$  en  $12,26 \pm 0,7$  mg/dag).

Er zijn aanwijzingen dat onder andere lactose, rode wijn (al dan niet met alcohol) en vlees de absorptie van zink bevorderen, maar dit effect is te weinig onderzocht om er conclusies aan te kunnen verbinden (73).

### 20.2.5. Toxiciteit.

Een acute zinkvergiftiging is waargenomen na het innemen van grote hoeveelheden zinksulfaat (12 g) en na hemodialyse. De symptomen zijn onder andere braken, dehydratie, verstoring van de electrolytenbalans, buikpijn, misselijkheid, lethargie, duizeligheid en verstoring van de spiercoördinatie. Zinkchloridevergiftiging leidde tot nierbeschadiging. Een fataal geval van zinkvergiftiging heeft zich voorgedaan na het innemen van 45 g zinksulfaat (5). Bij verschillende diersoorten zijn beschadigingen van de pancreas vastgesteld na het toedienen van zinkverbindingen in hoge doseringen.

Voor zover bekend is het grootste gevaar van een dagelijkse hoge zinkdosis voor de mens het veroorzaken van een koperdeficiëntie. Het is echter niet uitgesloten, dat er ook nog andere nadelige effecten zijn van een langdurig hoge zinkinneming (5). Chandra nam onder invloed van inneming van 300 mg zink per dag gedurende zes weken een negatieve invloed waar op indicatoren van de immuunresponse en de vetstofwisseling (92).

## 20.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING

### 20.3.1. Inleiding.

Het zal duidelijk zijn dat aanbevelingen voor de zinkinneming door het ontbreken van voldoende informatie globaal van karakter moeten zijn.

Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk een minimumbehoefte voor zink vast te stellen. Uit de beschikbare informatie is wel een adequaat gebied van inneming af te leiden. De commissie maakt hierbij gebruik van de volgens de factoriële methode berekende zinkverliezen en van de resultaten van balansonderzoeken (zie §20.2.1.). Het endogene zinkverlies via de feces wordt op grond van de gegevens van depletie-onderzoek geschat op 0,3-0,5 mg/dag. Voor zweet wordt uitgegaan van een gemiddeld verlies van 0,5 mg zink per dag. Het verlies via de urine wordt op grond van bij balansonderzoek waargenomen hoeveelheden geschat op 0,3-0,7 mg zink per dag, waarbij de extremen buiten beschouwing zijn gelaten. Het zinkverlies via de menstruatie is verwaarloosbaar klein. Zinkverlies via sperma

## zink

kan wel van belang zijn. Uitgaande van een gemiddeld aantal van 2 ejaculaties per week wordt het zinkverlies via sperma op ca. 0,2 mg/dag geschat. Voor mannen wordt het totale zinkverlies hiermee geschat op 1,3-1,9 mg/dag. Voor vrouwen bedraagt het totale verlies 1,1-1,7 mg zink per dag.

De zinkverliezen die optreden op verschillende leeftijden zijn niet bekend. In verband hiermee wordt voor de verschillende leeftijdscategorieën geëxtrapoleerd op basis van het metabool gewicht (kg<sup>3</sup>). De interindividuele variatie voor de verliezen aan zink wordt geschat op 20%.

De schattingen voor de behoefte voor groei die in de literatuur worden vermeld zijn vrij consistent. De behoefte voor groei wordt geschat op basis van de toeneming van de vetvrije lichaamsmassa en het zinkgehalte per kg vetvrije lichaamsmassa. De variatiecoëfficiënt voor groei wordt gelijkgesteld aan die voor eiwit en wel 15%.

Voor de extra behoefte tijdens zwangerschap kan volgens de commissie worden uitgegaan van de schatting van de WHO.

In de lactatieperiode, moet het zink dat via de moedermelk wordt uitgescheiden worden gecompenseerd. Opvallend is de duidelijke afneming van het zinkgehalte van moedermelk tijdens de eerste drie maanden van de lactatieperiode. Tijdens de eerste maand wordt 2,4 mg/dag uitgescheiden en na de derde maand nog ca. 1,2 mg/dag.

De hoeveelheden zink die vanuit de voeding moeten worden geabsorbeerd om de verliezen te compenseren en in de behoefte voor groei te voorzien staan samengevat vermeld in tabel 20.2.

Tabel 20.2. De gemiddelde hoeveelheden zink die vanuit de voeding ter compensatie voor verliezen, groei e.d. moeten worden geabsorbeerd in mg/dag<sup>1)</sup>.

categorie/ leeftijd jr	groei mg/dag	verliezen <sup>2)</sup> mg/dag	totaal mg/dag	minimum- behoefte <sup>3)</sup> mg/dag
zuigelingen				
0-½	0,4	0,2	0,6	2,4
½-1	0,3	0,3	0,6	2,4
jongens				
1-4	0,2	0,3-0,5	0,5-0,7	2,0-2,8
4-7	0,2	0,5-0,7	0,6-0,8	2,4-3,2
7-10	0,2	0,6-0,9	0,7-1,0	2,8-4,0
10-13	0,3	0,7-1,1	1,0-1,3	4,0-5,2
13-16	0,4	0,9-1,4	1,3-1,8	5,2-7,2
16-19	0,3	1,1-1,7	1,4-2,0	5,6-8,0
meisjes				
1-4	0,2	0,3-0,5	0,5-0,7	2,0-2,8
4-7	0,2	0,5-0,7	0,6-0,8	2,4-3,2
7-10	0,2	0,6-0,9	0,7-1,0	2,8-4,0
10-13	0,2	0,7-1,1	0,9-1,3	3,6-5,2
13-16	0,3	0,9-1,4	1,2-1,7	4,8-6,8
16-19	0,1	1,0-1,5	1,1-1,6	4,4-6,4
mannen				
19-22	0,1	1,1-1,7	1,2-1,9	4,8-7,6
22-50	-	1,3-1,9	1,3-1,9	5,2-7,6
50-65	-	1,3-1,9	1,3-1,9	5,2-7,6
>65	-	1,3-1,9	1,3-1,9	5,2-7,6
vrouwen				
19-22	-	1,0-1,5	1,0-1,6	4,0-6,0
22-50	-	1,1-1,7	1,1-1,7	4,4-6,8
50-65	-	1,1-1,7	1,1-1,7	4,4-6,8
>65	-	1,1-1,7	1,1-1,7	4,4-6,8
zwangeren				
1e trimester	0,6	1,1-1,7	1,7-2,3	6,8-9,2
2e trimester	0,9	1,1-1,7	2,0-2,6	8,0-10,4
3e trimester	1,0	1,1-1,7	2,1-2,7	8,4-10,8
zogenden				
1e mnd	2,4	1,1-1,7	3,5-4,1	14,0-16,4
2-3e mnd	2,0	1,1-1,7	3,1-3,7	12,4-14,8
na 3 mnd	1,2	1,1-1,7	2,3-2,9	9,2-11,6

1) Afgerond op 1 decimaal.

2) Inclusief verliezen via zweet.

3) Bij een absorptiepercentage van 25.



De hoeveelheid zink die met de voeding dient te worden ingenomen om in de behoefte te voorzien is sterk afhankelijk van de beschikbaarheid van zink. De in onderzoek waargenomen zinkabsorptie varieert van 10-40% en is onder andere afhankelijk van de zinkstatus en de samenstelling van de voeding. De belangrijkste remmende factoren zijn voedingsvezel en fytaat. De gerapporteerde absorptiepercentages van zink berusten op eenmalige waarnemingen. Voor het berekenen van de behoefte kan volgens de commissie worden uitgegaan van een gemiddelde zinkabsorptie van 25%.

### 20.3.2. Adequaat gebied van inneming.

Het adequate gebied van inneming is gebaseerd op de gemiddelde hoeveelheid zink die vanuit de voeding moet worden geabsorbeerd om verliezen te compenseren en in de behoefte voor groei te voorzien (zie tabel 20.2).

Voor de verliezen wordt hierbij rekening gehouden met een variatiecoëfficiënt van 20% voor variatie in de individuele behoefte. Voor groei is een standaarddeviatie van 15% gehanteerd, terwijl de verliezen tijdens zwangerschap en lactatie, gezien de wijze van berekenen, als absolute waarden zijn beschouwd.

Vervolgens is, uitgaande van een absorptiepercentage van 25%, het adequate gebied van inneming berekend zoals die in tabel 20.3 wordt vermeld.

## 20.4. LITERATUUR

1. Todd WR, et al. Zinc in the nutrition of the rat. *Amer J Phys* 1934; 107: 146-56.
2. Prasad AS, et al. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961; 31: 532-46.
3. Hulshof KFAM. Spoorzoeken in voedingsmiddelen. *Voeding* 1985; 46: 227-32.
4. Golden MHN, Golden BE. Trace elements. Potential importance in human nutrition with particular reference to zinc and vanadium. *Br Med Bull* 1981; 37: 31-6.
5. Prasad AS. Trace elements and iron in human metabolism. New York: Plenum Medical Book Company, 1978.
6. Mills CF, et al. Metabolic role of zinc. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 1240-9.
7. Harding MM, et al. The crystal structure of insulin. II. An investigation of rhombohedral zinc insulin crystals and a report of other crystalline forms. *J Molec Biol* 1966; 16: 212-26.

Tabel 20.3. Adequaat gebied van inneming van zink<sup>1)</sup>.

categorie/ leeftijd jr	mg
zuigelingen	
0-½	3-4 <sup>2)</sup>
½-1	3-4
jongens	
1-4	3-4
4-7	4-5
7-10	4-6
10-13	5-7
13-16	7-10
16-19	8-11
meisjes	
1-4	3-4
4-7	4-5
7-10	4-6
10-13	5-7
13-16	7-10
16-19	6-9
mannen	
19-22	7-10
22-50	7-10
50-65	7-10
>65	7-10
vrouwen	
19-22	6-9
22-50	6-9
50-65	6-9
>65	6-9
zwangeren	
1e termijn	9-12
2e termijn	11-15
3e termijn	11-15
zogenden	
1e maand	16-20
2-3e maand	16-20
na 3 maanden	13-16

- 1) Berekend op basis van:
  - Een SD van 20% voor verliezen voor variatie in behoefte.
  - Een SD van 15% voor groei voor variatie in behoefte.
- 2) Deze hoeveelheid komt overeen met 0,55-0,75 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Bij zuigelingen die met moedermelk worden gevoed bedraagt het adequate gebied van inneming 1,2-2,4 mg zink per dag. De beschikbaarheid van zink uit moedermelk is namelijk groter dan die uit andere zuigelingenvoeding.

## zink

8. Lei KY, et al. Function of pituitary-gonadal axis in zinc-deficient rats. *Am J Phys* 1976; 230: 1730-2.
9. Fernandez-Madrid F, et al. Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen and non-collagenous protein of the connective tissue. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 951-61.
10. Chvapil M. New aspects in the biological role of zinc: a stabilizer of macromolecules and biological membranes. *Life Sci* 1973; 13: 1041-9.
11. Gordon PR, et al. Effect of acute zinc deprivation on plasma zinc and platelet aggregation in adult males. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 113-9.
12. Haas S, et al. The effect of zinc deficiency on the immune responses of A/J mice. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol* 1976; 35: 659.
13. Frost P, et al. The null lymphoid cells in sickle cell disease: an elevation of null cells. *Clin Res* 1976; 24: 570A.
14. Solomons NW, Russell RM. The interaction of vitamin A and zinc: implications for human nutrition. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2031-40.
15. Richards MP, Cousins RJ. Mammalian zinc homeostasis: requirement for RNA and metallothionein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 64: 1215.
16. Cousins RJ. Regulation of zinc absorption: role of intracellular ligands. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 339-45.
17. Anonim. Another look at zinc. *Br Med J* 1981; 282: 1098-9.
18. Halsted JA, et al. A conspectus of research on zinc requirements of men. *J Nutr* 1974; 104: 345-78.
19. DiSilvestro RA, Cousins RJ. Physiological ligands for copper and zinc. *Ann Rev Nutr* 1983; 3: 261-88.
20. Klevay LM. Coronary heart disease: the zinc/copper hypothesis. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 764.
21. Fischer PWF, Collins MW. Relationship between serum, zinc and copper and risk factors associated with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 595-7.
22. Hooper PL, et al. Zinc lowers high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Med Ass* 1980; 244: 1960-2.
23. Freeland-Graves JH, et al. Effect of zinc supplementation on plasma high-density lipoprotein cholesterol and zinc. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 988-92.
24. Hurley LS. Teratogenic aspects of manganese, zinc and copper. *Phys Rev* 1981; 41: 249-95.
25. Golub MS, et al. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys. II. Pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 879-87.
26. Swenerton H, et al. Zinc-deficient embryo's: reduced thymidine incorporation. *Sci* 1969; 166: 1014-5.
27. Beach RS, et al. Persistent immunological consequences of zinc deprivation. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 579-90.
28. Haynes DC, et al. Long term marginal zinc deprivation in rhesus monkeys. I. Effects on adult female breeders before conception. II. Effects on maternal health and fetal growth at midgestation. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1492-513.
29. Gross RL, et al. Depressed immunological function in zinc-deprived rats as measured by mitogen response of spleen, thymus and peripheral blood. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1260-5.
30. Chandra RK, et al. Single nutrient deficiency and cell-mediated immune responses. I. Zinc. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 736.
31. Fell GS, et al. Urinary zinc levels as an indication of muscle catabolism. *The Lancet* 1973; i: 280-2.
32. Prasad AS. Clinical, biochemical and nutritional spectrum of zinc deficiency in human subjects: an update. *Nutr Rev* 1983; 41: 197-208.
33. Aggett PJ. Acrodermatitis enteropatica. *J Inher Metab Dis* 1983; 6 sup1: 39-43.
34. Mukherjee MD, et al. Maternal zinc, iron, folic acid and protein nutrition and outcome of human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 496-507.
35. Sever LE, Emanuel I. Is there a connection between maternal zinc deficiency and congenital malformation of the central nervous system in man. *Teratology* 1973; 7: 117-8.
36. Hunt IF, et al. Zinc supplementation during pregnancy: effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy in low-income women of Mexican descent. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 508-21.
37. Cherry FF, et al. Plasma zinc in hypertension/toxemia and other reproductive variables in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2367-75.
38. Meadows NJ, et al. Zinc and small babies. *The Lancet* 1981; ii: 1135-7.
39. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutrition in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 856-71.
40. Greger JL, Sickles VS. Saliva zinc levels: potential indicators of zinc status. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1859-66.
41. Sandstead HH. Zinc nutrition in the elderly in relation to taste acuity, immune response and wound healing. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1046-59.
42. Bunker VW, et al. Assessment of zinc and copper status of healthy elderly people using metabolic balance studies and measurement of leucocyte concentrations. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1096-102.
43. White HS, Gynne TN. Utilization of inorganic elements by young women eating iron-fortified foods. *J Am Diet Ass* 1971; 59: 27-33.
44. Robinson MF, et al. Metabolic balance of zinc, copper, cadmium, iron, molybdenum and selenium in young New Zealand women. *Br J Nutr* 1973; 30: 195-205.
45. Bunker VW, et al. Metabolic balance studies for zinc and nitrogen in healthy elderly subjects. *Human Nutr: Clin Nutr* 1982; 36C: 213-21.
46. Hartley TF, et al. Simultaneous measurement of Na, K, Ca, Mg, Cu and Zn balances in man. *Clin Chim Acta* 1974; 52: 321-33.
47. Hess FM, et al. Zinc excretion in young women on low zinc intakes and oral contraceptive agents. *J Nutr* 1977; 107: 1610-20.

48. Baer MT, King JC. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 556-70.
49. Milne DB, et al. Effect of dietary zinc on whole body surface loss of zinc: impact on estimation of zinc retention by balance method. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 181-6.
50. Jacob RA, et al. Whole body surface loss of trace metals in normal males. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1379-83.
51. Turnlund JR, et al. Zinc, copper and iron balance in elderly man. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2641-7.
52. Pennington JA. *Dietary nutrient guide*. Westport CT: AVI Publishing Co, 1976.
53. Vuori E. *Copper, iron, manganese and zinc in breast milk*. Helsinki: Proefschrift, 1979.
54. Ruz M. Recommended zinc intake for the first six months of life. *Nutr Res* 1984; 4: 923-7.
55. Casey CE, et al. Studies in human lactation: zinc, copper, manganese and chromium in human milk in the first month of lactation. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1193-200.
56. Solomons NW. Factors affecting the bio-availability of zinc. *J Am Diet Ass* 1982; 80: 115-21.
57. Cavell PA, Widdowson EM. *Intakes and excretions of iron, copper and zinc in the neonatal period*. *Arch Dis Child* 1964; 39: 496-501.
58. Ziegler EE, et al. Effect of low zinc intake on absorption and excretion of zinc by infants studied with <sup>70</sup>Zn as extrinsic tag. *J Nutr* 1989; 119: 1647-53.
59. Serfass RE, et al. Intrinsic and extrinsic stable isotopic zinc absorption by infants from formulas. *J Nutr* 1989; 119: 1661-9.
60. Alexander FW, et al. Mineral and trace-metal balances in children receiving normal and synthetic diets. *Quarterly J Med New Ser* 1974; 43: 89-11.
61. Engel RW, et al. Metabolic patterns in preadolescent children: XIII. Zinc balance. In: Prasad AS, ed. *Zinc metabolism*. Springfield: Thomas, 1966; 326-38.
62. Price NO, et al. Copper, manganese, and zinc balance in pre-adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 258-60.
63. Ritchey SJ, et al. Zinc retention and losses of zinc in sweat by pre-adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 799-803.
64. Widdowson EM, Dickerson JWT. *Mineral Metabolism 2. The elements - part A*. New York: Academic Press, 1964.
65. WHO. *Trace elements in human nutrition*. WHO Techn Rep Series 532. Geneva: WHO, 1973.
66. Sandstead HH. Zinc nutrition in the United States. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 1251-60.
67. Taper JL, et al. Zinc and copper retention during pregnancy: the adequacy of prenatal diets with and without dietary supplementation. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1184-92.
68. Istfan NW, et al. Absorption of stable <sup>70</sup>Zn in healthy young men in relation to zinc intake. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 187-94.
69. August D, et al. Determination of zinc and copper absorption at three dietary Zn-Cu ratios by using stable isotope methods in young adult and elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1457-63.
70. Turnlund JR. *Zinc, copper, and iron nutrition studied with enriched stable isotopes*. *Biol Trace Elem Res* 1987; 12: 247-57.
71. Van Barneveld AA. *Trace element absorption and retention studies in mice. The role of experimental conditions and the influence of Ca and Mg*. Leiden: Proefschrift, 1984.
72. Aamodt RL, et al. Absorption of orally administered <sup>65</sup>Zn by normal human subjects. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2648-52.
73. Solomons NW. Biological availability of zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1048-75.
74. Turnlund JR, et al. Use of enriched stable isotopes to determine zinc and iron absorption in elderly man. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1033-40.
75. Anonim. Phytate and zinc metabolism. *Nutr Rev* 1983; 41: 64-6.
76. Lo GS, et al. Effect of phytate: zinc molar ratio and isolated soybean protein on zinc bio-availability. *J Nutr* 1981; 111: 2223-35.
77. Nahapetian A, Young VR. *Metabolism of <sup>14</sup>C-phytate in rats: effect of low and high dietary calcium intakes*. *J Nutr* 1980; 110: 1458.
78. Turnlund JR, et al. A stable isotope study of zinc absorption in young men: effect of phytate and -cellulose. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1071-7.
79. Valberg LS, et al. Effects of iron, tin and copper on zinc absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 536-41.
80. Solomons NW, Jacob RA. *Studies on the bio-availability of zinc in humans: effects of heme and non heme iron on the absorption of zinc*. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 475-82.
81. Johnson MA, et al. Effects of dietary tin on zinc, copper, iron, manganese and magnesium metabolism of adult males. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1332-8.
82. Solomons NW, et al. *Studies on the bio-availability of zinc in humans: intestinal interaction of tin and zinc*. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 566-71.
83. Greger JL, Baier MJ. *Tin and iron content of canned and bottled foods*. *J Food Sci* 1981; 46: 1751-4.
84. Milne DB, et al. Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper and iron absorption and excretion. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 535-9.
85. Greger JL, Snedeker SM. Effect of dietary protein and phosphorus levels on the utilization of zinc, copper and manganese by adult males. *J Nutr* 1980; 110: 2243-53.

## *zink*

86. Mahalko JR, et al. Effect of a moderate increase in dietary protein on the retention and excretion of Ca, Cu, Fe, Mg, P and Zn by adult males. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 8-14.
87. Colin MA, et al. Effect of dietary zinc and protein levels on the utilization of zinc and copper by adult females. *J Nutr* 1983; 113: 1480-8.
88. Solomons NW, et al. Studies on the bio-availability of zinc in man. III. Effects of ascorbic acid on zinc absorption. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2495-9.
89. Steinhardt Bour NJ, et al. Effect of level and form of phosphorus and level of calcium intake on zinc, iron and copper bio-availability in man. *Nutr Res* 1984; 4: 371-9.
90. Spencer H, et al. Effect of calcium and phosphorus on zinc metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1213-8.
91. Cossack ZT, Prasad AS. Effect of protein source on the bio-availability of zinc in human subjects. *Nutr Res* 1983; 3: 23-31.
92. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *J Am Med Ass* 1984; 252: 1443-6.
93. Spencer H, et al. Metabolic balances of cadmium, copper, manganese and zinc in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1867-75.
94. Osis D. Atomic-absorption spectrophotometry in mineral and trace element studies in men. *Devel Appl Spectrosc* 1969; 7A: 227-35.
95. Gormican A, Catti E. Mineral balance in young men fed a fortified milkbase formula. *Nutr Metab* 1971; 13: 364-77.
96. Van Dokkum W, et al. Physiological effects of fiberich types of bread. I. The effect of dietary fibre from bread on the mineral balance of young men. *Br J Nutr* 1982; 47: 451-60.

# 21. Magnesium

<b>21.1. INLEIDING</b>	<b>267</b>
21.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen	267
21.1.2. Fysiologische betekenis	267
21.1.3. Deficiëntieverschijnselen	268
21.1.4. Bepaling van de magnesiumstatus	269
<b>21.2. MAGNESIUMBEHOEFTE</b>	<b>270</b>
21.2.1. Volwassenen	270
21.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten	272
21.2.3. Zwangerschap en lactatie	272
21.2.4. Biologische beschikbaarheid	273
21.2.5. Toxiciteit	273
<b>21.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	<b>273</b>
21.3.1. Inleiding	273
21.3.2. Adequaat gebied van inneming	274
<b>21.4. LITERATUUR</b>	<b>274</b>

*magnesium*

## 21.1. INLEIDING

### 21.1.1. Nomenclatuur, eigenschappen en voorkomen.

Magnesium (Mg, atoommassa 24,3) is één van de tien meest voorkomende elementen in de aardkorst en komt overwegend voor in de vorm van magnesiumzouten. Al in de 18e eeuw is vastgesteld dat magnesium een essentiële voedingsstof is voor de groene plant. In 1932 zijn voor het eerst experimenteel geïnduceerde verschijnselen van magnesiumdeficiëntie bij de rat beschreven (1).

De belangrijkste bronnen van magnesium in de Nederlandse voeding zijn graanproducten, groenten, melk en melkproducten en, in mindere mate, vlees. Voorts kan, afhankelijk van het magnesiumgehalte, drinkwater een belangrijke bijdrage leveren aan de magnesiumvoorziening. In Nederland zijn ten aanzien van het magnesiumgehalte van drinkwater waarden gevonden uiteenlopend van 1 tot 5 mg/l (2).

Bij de bereiding van voedingsmiddelen kunnen verliezen aan magnesium optreden. Afhankelijk van het type voedingsmiddel en de samenstelling van drinkwater zijn verliezen als gevolg van koken waargenomen van 10-60% (3). Bij het uitmalen van granen treden eveneens grote verliezen op. Volkoren-meel bevat bijvoorbeeld ca. 125 mg magnesium/100 g en witte tarwebloem nog maar 10 mg/100 g.

### 21.1.2. Fysiologische betekenis.

De totale hoeveelheid magnesium in het lichaam van de volwassene wordt geschat op 20-28 gram. Hiervan bevindt zich ongeveer 60% in slecht oplosbare vorm in het skelet, terwijl het overige deel is verdeeld over spierweefsel en andere zachte weefsels. Ongeveer 15% van de hoeveelheid magnesium die in het lichaam aanwezig is, is snel uitwisselbaar. Slechts 1% van het magnesium bevindt zich in de extracellulaire vloeistof (4).

Magnesiumionen spelen een belangrijke rol bij een groot aantal enzymatische reacties. Kenmerkend is dat bij al deze reacties fosfaatgroepen zijn betrokken. Meestal zijn de magnesiumionen als complex met ATP aanwezig. Belangrijke enzymgroepen waarin magnesium werkzaam is, zijn:

- \* Fosfokinasen (overdracht van fosfaatgroepen);
- \* Thiokinases (acyl-coënzym A vorming bij de oxydatie van vet);
- \* Fosfatasen (hydrolyse van fosfaatesters).

Voorts is magnesium betrokken bij de synthese van eiwit via de opbouw en afbraak van DNA en door het binden van m-RNA aan ribosomen. Hiernaast is magnesium vereist voor het handhaven van macromoleculaire structuren, zoals de DNA-helix en ribosoomaggregaties. Voor een overzicht van de magnesiumstofwisseling wordt verwezen naar (5,6,7).

Belangrijke systemen waarop magnesium een directe invloed heeft, zijn het zenuw-, spier- en hart- en vaatstelsel. Magnesiumionen zijn noodzakelijk voor de overdracht van zenuwprikkels en voor de spiercontractie. Bij een tekort aan magnesium treedt onder andere een verlaging op van de prikkel drempel van de motorische

## *magnesium*

vezels en een verhoging van de gevoeligheid van de spieren voor de neurotransmitter acetylcholine.

Met betrekking tot het contractiemechanisme in de spieren speelt magnesium een rol bij het mobiliseren van calciumionen uit het sarcoplasmatisch reticulum. Voorts fungeren vrije magnesiumionen als modulators van de contractiespanning.

Zowel op het niveau van het maagdarmkanaal als van de cel bestaat er een sterke relatie tussen magnesium en calcium. Zo werkt een hoog aanbod van calcium remmend op de absorptie van magnesium.

De absorptie van magnesium vindt voornamelijk plaats in de dunne darm. Hierbij zijn mogelijk twee mechanismen betrokken. Het ene mechanisme zou een actief transport bij lage concentraties van magnesium in het darmlumen 1-2 mmol/l (25-50 mg/l) zijn. Het andere mechanisme lijkt een passieve diffusie te zijn en vindt plaats bij hogere concentraties (8,9).

In het bloed wordt magnesium voor ongeveer een derde deel gebonden aan albumine getransporteerd. Voor de fysiologische werking zijn zeer waarschijnlijk de vrije magnesiumionen van belang. Het magnesiumgehalte van het serum van gezonde individuen varieert binnen nauwe grenzen en wel tussen 0,8-1,0 mmol/l (19-24 mg/l). In de cel kan de magnesiumconcentratie waarden bereiken van 10 mmol/l (240 mg/l) (5). Het fysiologische mechanisme waardoor de plasmawaarden op dit constante niveau worden gehandhaafd is niet bekend. Zowel calcitonine als het parathyroïd hormoon zouden hierbij betrokken zijn (10).

De excretie van magnesium vindt plaats via de urine, de feces en het zweet. Onder normale omstandigheden is de excretie via zweet gering. De uitscheiding via de feces bestaat voornamelijk uit niet-geabsorbeerd magnesium uit de voeding. Daarnaast vindt een geringe endogene secretie plaats via speeksel, gal en pancreas-sap. Een deel van het magnesium in de darm wordt ge(re)absorbeerd.

De uitscheiding via de nieren is afhankelijk van het aanbod van magnesium in de voeding. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de magnesiumuitscheiding is nog onduidelijk. Het magnesium dat door de glomeruli wordt uitgescheiden, wordt via de tubuli gedeeltelijk of geheel gereabsorbeerd. Bij een gebrekkige magnesiumvoorziening zijn de nieren tot een bijna volledige reabsorptie in staat. De uitscheiding van magnesium via de nieren wordt onder andere vergroot door alcohol, natrium, calcium, overdosering van vitamine D en door diuretica. Deze beïnvloeding vindt via verschillende mechanismen plaats. Voor een overzicht wordt verwezen naar (7,9,11).

### **21.1.3. Deficiëntieverschijnselen.**

#### *Bij dieren.*

Bij proefdieren manifesteert een tekort aan magnesium zich in verschijnselen als: groeivertraging, spierzwakte, prikkelbaarheid en convulsies, hartritmestoornissen, nier-/leverstoornissen en verkalking van de weke delen (12). Een bekend verschijnsel van magnesiumtekort is kopziekte of grastetanie, die bij runderen en schapen wordt waargenomen bij de overgang van wintervoer op jong weidegras, indien geen



magnesiumsuppletie plaatsvindt (13). Mogelijk wordt dit magnesiumtekort veroorzaakt door het hogere gehalte aan ruw eiwit en vetzuren in het groenvoeder, waardoor de beschikbaarheid van magnesium zou worden verlaagd (14). Gesuggereerd wordt dat tevens veranderingen in de glucosestofwisseling als gevolg van koudestress bij het optreden van grastetanie een belangrijke rol spelen. Resultaten van onderzoek bij schapen wijzen op een synergistische werking van een deficiënte magnesiumin-neming en blootstelling aan koude (15).

*Bij de mens.*

Het is moeilijk experimenteel een magnesiumdeficiëntie te induceren. Dit wordt veroorzaakt door:

- \* De efficiënte werking van de nieren.
- \* De slechts kleine verliezen via de huid en de feces.
- \* De mobiliseerbare voorraad (gedeeltelijk) in het skelet.

Wanneer bij proefpersonen een acute magnesiumdeficiëntie wordt geïnduceerd, treedt een sterke daling op van het magnesiumgehalte van het plasma. De daling van de magnesiumconcentratie in de erythrocyten is minder groot. Dit wordt toegeschreven aan de levensduur van de erythrocyten dan wel aan het feit dat de erythrocyten in het beenmerg worden gevormd, waar de beschikbare hoeveelheid magnesium slechts langzaam afneemt. Als reactie op een gebrekkige voorziening daalt de uitscheiding via de nieren tot een fractie van de uitgangswaarde, waardoor ernstige depletie wordt voorkomen en klinische verschijnselen niet snel zullen optreden (16).

Een symptomatisch magnesiumtekort wordt dikwijls aangetroffen als secundair verschijnsel bij aandoeningen van onder andere het maag-darmkanaal en de nieren en bij hormonale stoornissen (17). Door de weinig specifieke aard van de symptomen (algehele malaise, groeivertraging) wordt een magnesiumtekort in deze situatie vaak niet als zodanig herkend. Pas bij langer bestaande deficiënties ontstaan verschijnselen van neuromusculaire irritatie. Daarnaast kunnen hartritmestoornissen en maagkrampen optreden. Bovendien neemt de gevoeligheid voor sommige medicamenten toe, zoals voor digoxine (18,19).

Een tekort aan magnesium wordt ook in verband gebracht met het ontstaan van hart- en vaatziekten. Dit verband is afgeleid uit met name de resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen het optreden van hart- en vaatziekten en factoren in het drinkwater. De mogelijke betekenis van magnesium voor het ontstaan van coronaire hartziekten kan waarschijnlijk het best worden verklaard door de functies die magnesium heeft in het metabolisme van de cel. Een juiste magnesiumconcentratie in de cellen van de hartspier is essentieel voor het functioneren van het hart (20,21,22). In dierexperimenteel onderzoek is waargenomen dat bij een magnesiumtekort de prikkelbaarheid van hartspiercellen toeneemt waardoor hartritmestoornissen zouden kunnen optreden. Voorts zou magnesium een regulerende rol spelen bij de vasculaire tonus en haemostase en zou een tekort tot vaatspasmen leiden (23,24).

#### 21.1.4. Bepaling van de magnesiumstatus.

Over de wijze waarop de magnesiumstatus bij voorkeur zou moeten worden bepaald, bestaat geen eenstemmigheid. Over het algemeen wordt uitgegaan van

## *magnesium*

de bepaling van het magnesiumgehalte in het serum of in het plasma (zie §21.1.2.). Hierbij moet echter worden opgemerkt, dat 20% van de lichaamsvoorraad verloren kan gaan zonder dat het magnesiumgehalte van het plasma verandert.

Omdat magnesium bijna alleen maar intracellulair voorkomt, heeft de aandacht zich in dit verband ook gericht op de intracellulaire magnesiumconcentratie. Het magnesiumgehalte van erythrocyten blijkt echter een ongevoelige parameter te zijn, terwijl het gehalte in nagels mogelijk wel een afspiegeling is van de lichaamsvoorraad (25). Een belangrijk criterium voor een voldoende magnesiumvoorziening is de calcium/magnesiumverhouding in urine ( $\leq 8$ ). Tot slot moet de belastingsproef met parenteraal toegediend magnesium worden genoemd. Bij een hoge retentie van magnesium zou sprake zijn van een onvoldoende magnesiumvoorziening (25,26).

### **21.2. MAGNESIUMBEHOEFTE**

#### **21.2.1. Volwassenen.**

##### *Balansonderzoeken.*

In 1964 heeft Seelig getracht de magnesiumbehoefte af te leiden uit de resultaten van balansonderzoeken die waren uitgevoerd (27). De hoeveelheid magnesium die nodig is om een positieve balans te realiseren werd op basis van deze gegevens geschat op minimaal 6 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Op grond hiervan werd een magnesiumvoorziening van 7-10 mg/kg lichaamsgewicht/dag aanbevolen. Deze hoeveelheid wordt echter op basis van de resultaten van meer recentere onderzoeken over het algemeen als te hoog aangeduid.

Resultaten van balansonderzoeken van beperkte duur (3-9 dagen) bij 18 volwassen mannen en vrouwen in de leeftijd van 19-54 jaar geven aan dat deze personen in balans bleven bij een dagelijkse inneming van ca. 4 mg magnesium/kg lichaamsgewicht (28). In vergelijkbaar onderzoek bleken volwassen obese vrouwen in balans te blijven bij een inneming van ca. 2 mg magnesium/kg lichaamsgewicht/dag (28). Voor beide onderzochte groepen kwam dit neer op een voorziening met ca. 200-300 mg magnesium/dag, waaruit kan worden afgeleid dat de behoefte per kg vetvrije massa voor beide groepen ongeveer gelijk zou zijn.

In balansonderzoeken bij 208 personen van verschillende leeftijd en geslacht werd een lineair verband gevonden tussen de magnesiuminneming en de totale uitscheiding per dag ( $r=0,83$ ) (29). Bij een inneming van 100 mg/dag was de balans in dit onderzoek nog positief, terwijl 10-20 mg/dag nodig was om een magnesiumdepletie te induceren.

Resultaten van onderzoek naar de absorptie en retentie van magnesium geven in het algemeen positieve balansen te zien bij een inneming van 300-400 mg magnesium/dag (zie tabel 21.1) (30,31,32,33). Een uitzondering hierop vormt de positieve balans die is waargenomen bij een inneming van ca. 250 mg magnesium/dag (34). Daarentegen is nog een negatieve balans vastgesteld bij een inneming van gemiddeld 370 mg magnesium per dag (35). Bij dit laatste onderzoek was de uitscheiding met de urine relatief hoog, hetgeen erop duidt dat de proefpersonen onvoldoende waren ingesteld op het niveau van inneming.

Tabel 21.1: Magnesiumbalansonderzoeken bij volwassenen.

deelnemers	leeftijd	duur dagen	voeding	inneming mg/dag	balans mg/dag	urine mg/dag	ref.
7 mannen		3-9	gemengd	>300	pos.		(27)
11 vrouwen	19-54	5-8		>220	pos.		
11 obese vrouwen		3-6		>200	pos.		
4 mannen	48-75	30	gemengd	297 (268-321) <sup>a</sup> 271 (243-287) <sup>a</sup>	-10 (-44+7) <sup>a</sup> 2 (-10+20) <sup>a</sup>		(31)
8 mannen	48-62	100-130	gemengd	381 (331-447) <sup>a</sup>	25 (6-48) <sup>a</sup>		(32)
6 mannen	37-58	26	laag voedingsvezel	356±10	28±17	114±11	(30)
			hoog voedingsvezel	322±12	-32±10	126±8	
7 vrouwen	25,4	5-10	laag voedingsvezel	276	6		(36)
		10-15			16		
		15-20			21		
		20-25 <sup>1)</sup>			21		
		5-10	hoog voedingsvezel	300	-36		
		10-15			-10		
		15-20			-13		
		20-25			-1		
		25-30			-19		
8 mannen	21,8-28,8	26	gemengd	371	-21±16 -10±13	171±29 170±30	(34)
17 mannen	19-64	28	65 g eiwit	229±24	13±30	106±21	(33)
		26	94 g eiwit	258±24	17±36	119±25	
10 mannen	23±2	28	hoog vet	389±34	16±23	156±19	(39)
			laag vet	367±25	3±15	148±20	
12 mannen	23±2		laag linolzuur	312±24	10±15	136±23	
			hoog linolzuur	319±26	7±13	140±17	

1) n=3.

2) Spreiding.

In een onderzoek naar de absorptie en retentie van mineralen en spoor-elementen is waargenomen dat 300 mg magnesium/dag in een vegetarische voeding met een relatief hoog gehalte aan voedingsvezel niet voldoende is om een positieve balans te realiseren (36). Deze bevinding wordt bevestigd in onderzoek naar het effect van voedingsvezel op de magnesiumbalans (31,37).

#### Factoriële methode.

De informatie over de verliezen aan magnesium die via de voorziening uit de voeding moeten worden gecompenseerd, is beperkt.

De endogene verliezen via de feces worden geschat op ten hoogste 12-24 mg/dag (32). Het belangrijkste deel van de uitscheiding via de feces betreft niet-geabsorbeerd magnesium uit de voeding.

## *magnesium*

De verliezen via zweet zijn onder normale omstandigheden ca. 12 mg/dag. Bij zware inspanning kan deze uitscheiding oplopen tot 10-25% van de totale uitscheiding. Het is niet uitgesloten dat een dergelijke hoge uitscheiding via zweet wordt gecompenseerd door een relatief lagere uitscheiding via de urine (38).

Het grootste deel van de endogene verliezen vindt plaats via de uitscheiding in de urine. Deze uitscheiding is sterk afhankelijk van de magnesiumvoorziening. Bij een voorziening met ca. 300 mg/dag wordt ca. een derde deel van de met de voeding ingenomen hoeveelheid via de urine uitgescheiden. Bij een zeer laag aanbod kan dit verlies echter dalen tot 12 mg/dag, terwijl de maximale renale uitscheidingscapaciteit waarschijnlijk hoger is dan 2000 mg/dag (5,7).

Berekend is dat voor het handhaven van het magnesiumgehalte in het plasma van volwassenen op het laag normale niveau van 0,70 mmol/l ongeveer 30 mg magnesium/dag moet worden geabsorbeerd (29).

### **21.2.2. Zuigelingen, kinderen en adolescenten.**

Moedermelk bevat 25-40 mg magnesium/l. De zuigeling neemt bij een consumptie van 800 ml moedermelk per dag ca. 25 mg magnesium in (5,39). Dit komt overeen met 4 mg magnesium/kg lichaamsgewicht. Het relatief lage calciumgehalte en hoge lactosegehalte van moedermelk dragen er toe bij dat de benutting van magnesium uit moedermelk relatief hoog is in vergelijking met die uit koemelk (40,41).

In Nederland wordt door de Warenwet geëist dat volledige zuigelingenvoeding tenminste 6 mg magnesium/100 kcal bevat. Bij gebruik van 800 ml volledige zuigelingenvoeding komt dit overeen met een inneming van 6 mg per kg lichaamsgewicht (ca. 35 mg/dag).

De resultaten van het beperkte aantal balansonderzoeken dat bij kinderen is uitgevoerd wijzen op retenties die afhankelijk van de leeftijd variëren van 0,6 tot 4,9 mg/kg lichaamsgewicht/dag (42).

Op basis van het magnesiumgehalte van het lichaam kan worden berekend dat tijdens de gehele groeiperiode gemiddeld 3 mg magnesium/dag in het lichaam wordt vastgelegd. In de leeftijd van 0-½ jaar legt de zuigeling ca. 12 mg/dag vast, tijdens de volgende zes maanden daalt deze hoeveelheid tot gemiddeld 4 mg/dag.

### **21.2.3. Zwangerschap en lactatie.**

De informatie over de magnesiumbehoefte tijdens de zwangerschap is beperkt. Uit een aantal balansonderzoeken bij zwangere vrouwen blijkt dat een dagelijkse inneming van 400 mg magnesium/dag niet altijd voldoende is om in balans te blijven (42). De behoefte zou het sterkst toenemen tijdens het derde trimester van de zwangerschap. De foetus bevat aan het eind van de zwangerschap 700-750 mg magnesium (43).

Tijdens de lactatieperiode moet de uitscheiding van magnesium via moedermelk (ca. 25 mg/dag, zie §21.2.2.) worden gecompenseerd.

#### **21.2.4. Biologische beschikbaarheid.**

Eerder werd al gesteld dat de hoeveelheid magnesium die uit de voeding wordt opgenomen in de darm afhankelijk is van het aanbod. Onder normale omstandigheden wordt bij een voorziening van ca. 250-350 mg/dag ca. 30-40% geabsorbeerd (4,11). De absorptie wordt op verschillende manieren beïnvloed. Een hoog aanbod van calcium, fosfaat en vrije vetzuren werkt remmend. Ook een snelle darmassage, een hoog gehalte aan voedingsvezel of fytaat in de voeding beïnvloeden de absorptie negatief (30,34,37,44,45).

Met behulp van stabiele isotopen is de absorptie van magnesium uit bladgroenten en zemelen bepaald. Bij een hoeveelheid van 350-450 mg magnesium/dag in de voeding was de netto-absorptie uit zemelen in de testvoedingen ca. 40% en uit bladgroenten 50-60% (33). In eerdere onderzoeken werd een gemiddelde netto-absorptie vastgesteld van 46-55% (32). Uit vegetarische voedingen met een gemiddeld magnesiumgehalte van >500 mg/dag, is een gemiddelde absorptie vastgesteld van 34%. Bij gebruik van vlees/vis werd een absorptiepercentage waargenomen van meer dan 40% (36). Dit verschil moet waarschijnlijk worden toegeschreven aan een remmende invloed van fytaat en voedingsvezel op de absorptie van magnesium. Deze remmende invloed is ook in ander onderzoek waargenomen (31,37). De gemiddelde inneming van magnesium bij vegetariërs is echter vaak hoger dan bij niet-vegetariërs (33). Het is niet duidelijk in hoeverre deze hogere inneming de geringere absorptie van magnesium uit een vegetarische voeding compenseert.

#### **21.2.5. Toxiciteit.**

Magnesiumintoxicatie en hypermagnesemie zijn uiterst zeldzame verschijnselen die in het algemeen alleen optreden na een parenteraal toegediende overdosis magnesium of bij zeer ernstige nierinsufficiëntie, waardoor magnesium niet voldoende kan worden uitgescheiden. De verschijnselen worden ook waargenomen wanneer bij eclampsie grote doses magnesiumzouten worden toegediend. Bij hypermagnesie wordt de neuromusculaire overdracht het eerst gestoord. Bij serumspiegels >2 mmol/l (normaal is 0,8-1,0 mmol/l) treedt een daling op van de peesreflexen en bij spiegels >5 mmol/l verdwijnen de peesreflexen geheel. Bij concentraties van ca. 7,5 mmol/l treedt vervolgens ademstilstand en algehele anesthesie op. Extreem hoge serumconcentraties kunnen leiden tot hartstilstand. Een duidelijke overdosering van magnesium gaat voorts gepaard met een hypocalciëmie. Voor een meer uitgebreid overzicht wordt verwezen naar (17).

### **21.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING**

#### **21.3.1. Inleiding.**

De regulering van de magnesiumbalans in het lichaam geschiedt door de nieren, die minder magnesium uitscheiden naarmate er minder uit het voedsel wordt opgenomen. Door dit conserverende vermogen is het moeilijk om met behulp van de factoriële methode tot een betrouwbare schatting van de minimumbehoefte te komen. De minimumbehoefte moet daarom worden vastgesteld op basis van de

## magnesium

resultaten van balansonderzoeken, ondanks alle daaraan verbonden beperkingen. Door het ontbreken van voldoende informatie zullen de aanbevolen hoeveelheden echter globaal van karakter moeten blijven.

Tabel 21.2. Adequaats gebied van inneming voor magnesium.

categorie/ leeftijd jr	mg
zuigelingen	
0-½	35-60 <sup>1)</sup>
½-1	35-60
jongens	
1-4	60-70
4-7	90-100
7-10	120-140
10-13	150-175
13-16	220-255
16-19	275-325
meisjes	
1-4	60-70
4-7	90-100
7-10	120-140
10-13	155-185
13-16	210-250
16-19	225-275
mannen	
19-22	300-350
22-50	300-350
50-65	300-350
>65	300-350
vrouwen	
19-22	250-300
22-50	250-300
50-65	250-300
>65	250-300
zwangeren	300-350
zogenden	300-400

1) Deze hoeveelheid komt overeen met 10-17 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

### 21.3.2. Adequaats gebied van inneming.

De resultaten van balansonderzoeken bij volwassenen geven aan dat bij een inneming van 250-350 mg magnesium/dag geen negatieve balans ontstaat. Als wordt uitgegaan van een relatie tussen de magnesiumbehoefte en het lichaamsgewicht kan hieruit een adequaat gebied van inneming voor vrouwen van 250-300 mg/dag en voor mannen van 300-350 mg/dag worden afgeleid. Bij het vaststellen van de ondergrens is geen rekening gehouden met het conserverend vermogen van de nieren bij een beperkte voorziening. Bij het beschikbaar komen van meer onderzoeksgegevens kan deze ondergrens wellicht lager worden gesteld.

Op basis van de gegevens van volwassenen kan met behulp van de lichaamsgewichten het adequate gebied van inneming van de andere leeftijdsgroepen worden afgeleid (zie tabel 21.2).

Voor zuigelingen die met moedermelk worden gevoed kan voor het adequate gebied van inneming worden uitgegaan van het magnesiumgehalte in moedermelk. Het adequaat gebied van inneming kan dan op 25-35 mg/dag worden gesteld. Voor zuigelingen die volledige zuigelingenvoeding krijgen, wordt deze hoeveelheid op 35-60 mg/dag gesteld. Bij deze hoeveelheid is rekening gehouden met een minder grote beschikbaarheid van magnesium in vergelijking met die uit moedermelk.

Tijdens de zwangerschap wordt uit veiligheidsoverwegingen het adequate gebied van inneming verhoogd tot 300-350 mg/dag.

Voor lacterende vrouwen wordt een adequaat gebied van inneming aanbevolen van 300-400 mg/dag.

## 21.4. LITERATUUR

1. Kruse HD, et al. Studies on magnesium deficiency in animals I. Symptomatology resulting from magnesium deprivation. *J Biol Chem* 1932; 96: 519-39.
2. Haring BJA, Zoeteman BCJ. Corrosiveness of drinking water and cardiovascular disease mortality. *Bull Environ Contam Toxicol* 1980; 25: 658-62.
3. Haring BJA, Van Delft W. Changes in the mineral composition of food as a result of cooking in *hard* and *soft* waters. *Arch Environ Health* 1981; 36: 33-5.
4. Shils ME. Magnesium. In: *Nutrition Reviews. Present knowledge in nutrition*. Washington DC: Nutrition Foundation, 1984.
5. Wacker WE, Parisi AE. Magnesium metabolism. *New Engl J Med* 1968; 278: 658-63, 712-7 en 772-6.

6. Aikawa JK. The relationship of magnesium to disease in domestic animals and in humans. Springfield: Thomas, 1971.
7. Aikawa JK. Biochemistry and physiology of magnesium. In: Prasad AS, Oberleas D, eds. Trace elements in human health and disease, Vol II. Essential and toxic elements. New York: Academic Press, 1976: 47-78.
8. Milla PJ, et al. Studies in primary hypomagnesemia: evidence for defective carrier-mediated small intestinal transport of magnesium. *Gut* 1979; 20: 1028-33.
9. Prasad AS. Trace elements and iron in human metabolism. New York: Plenum Medical Book Company, 1978.
10. Shils ME. Magnesium deficiency and calcium and parathyroid hormone interrelations. In: Prasad AS, Oberleas D, eds. Trace elements in human health and disease, Vol II. Essential and toxic elements. New York: Academic Press, 1976: 23-46.
11. Schroeder HA, et al. Essential metals in man-magnesium. *J Chron Dis* 1969; 21: 815-41.
12. Pieters JJJ, Kok J. Magnesium. *Fysiologie en voorziening. Voeding* 1987; 48: 146-52.
13. Kemp A. De betekenis van het voedermagnesium bij het ontstaan van hypomagnesemie en van hypomagnesemische tetanie bij rundvee. *Tijdschr Diergeneesk* 1963; 88: 1154-72.
14. Kemp A, et al. Influence of higher fatty acids on the availability of magnesium in milking cows. *Neth J Agric Sci* 1966; 14: 290-5.
15. Terashima Y, et al. Plasma magnesium levels as influenced by cold exposure in fed or fasted sheep. *J Nutr* 1982; 112: 1914-20.
16. Shils ME. Experimental human magnesium depletion I. Clinical observations and blood chemistry alterations. *Am J Clin Nutr* 1964; 15: 133-43.
17. Flink EB. Magnesium deficiency and magnesium toxicity in man. In: Prasad AS, Oberleas D, eds. Trace elements in human health and disease, Vol II. Essential and toxic elements. New York: Academic Press, 1976: 1-21.
18. Anoniem. Clinical signs of magnesium deficiency. *Nutr Rev* 1979; 37: 6-8.
19. Pieters JJJ, Kok J. Magnesium in relatie tot hart- en vaatziekten. *Voeding* 1987; 48: 168-72.
20. Seelig MS, Heggveit HA. Magnesium interrelationship in ischemic heart disease; a review. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 59-79.
21. Johnson CJ, et al. Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 967-70.
22. Chipperfield B, Chipperfield JR. Magnesium and the heart. *Am Heart J* 1977; 93: 679-81.
23. Altura BM, et al. Hypomagnesemia and vasoconstriction: possible relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease and hypertensive vascular diseases. *Artery* 1981; 9: 212-31.
24. Turlapaty PDMV, Altura BM. Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* 1980; 208: 198-200.
25. Heroux O, et al. Long term effects of suboptimal dietary magnesium and calcium extent of organs on cold tolerance and on lifespan and its pathological consequences in rats. *J Nutr* 1977; 107: 1640-52.
26. Caddell J. Clinical signs of magnesium deficiency. *Nutr Rev* 1980; 38: 100-2.
27. Seelig MS. The requirement of magnesium by the normal adult. *Am J Clin Nutr* 1964; 14: 342-90.
28. Jones JE, et al. Magnesium requirement in adults. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 632-5.
29. Marshall DH, et al. Calcium, phosphorus and magnesium requirement. *Proc Nutr Soc* 1976; 35: 163-73.
30. Van Dokkum W, et al. Effect of variation in fat and linoleic acid intake on the calcium, magnesium and iron balance of young men. *Ann Nutr Metab* 1983; 27: 361-9.
31. Kelsay JL, et al. Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects. II. Calcium, magnesium, iron and silicon balances. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1876-80.
32. Schwartz R, et al. Measurement of magnesium absorption in man using stable  $^{25}\text{Mg}$  as a tracer. *Clin Chim Acta* 1978; 87: 265-73.
33. Schwartz R, et al. Magnesium absorption in human subjects from leaf vegetables, intrinsically labeled with stable  $^{25}\text{Mg}$ . *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 571-6.
34. Mahalko JR, et al. Effect of a moderate increase in dietary protein on the retention and excretion of Ca, Cu, Fe, Mg, P and Zn by adult males. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 8-14.
35. Johnson MA, et al. Effects of dietary tin on zinc, copper, iron, manganese and magnesium metabolism of adult males. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1332-8.
36. Rao CN, Rao BSN. Absorption and retention of magnesium and some trace elements by man from typical Indian diets. *Nutr Metab* 1980; 24: 244-5.
37. Slavin JL, Marlett JA. Influence of refined cellulose on human bowel function and calcium and magnesium balance. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1932-9.
38. Consolazio CF. Nutrition and Performance. *Progr Food Nutr Science* 1983; 7: 77-91.
39. Neville MC, et al. Studies on human lactation I. Within-feed and between breast variation in selected components of human milk. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 634-46.
40. Widdowson EM, et al. Effect of giving phosphate supplements to breast-fed babies on absorption and excretion of calcium, strontium, magnesium and phosphorus. *The Lancet* 1963; ii: 1250-1.
41. Kobayashi A, et al. Effects of dietary lactose and a lactase preparation on the intestinal absorption of calcium and magnesium in normal infants. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 681-3.

*magnesium*

42. Seelig MS. Human requirements of magnesium; factors that increased needs. 1st International Symposium on magnesium deficit in human pathology. France: Vittel, 1971.
43. Schroeder HA. The trace elements in nutrition. London: Faber and Faber, 1973.
44. Lo GS, et al. Effect of isolated soybean protein on magnesium bio-availability. J Nutr 1980; 110: 829-36.
45. Greger JL, et al. Effect of dietary calcium and phosphorus levels on the utilization of calcium, phosphorus, magnesium, manganese and selenium by adult males. Nutr Res 1981; 1: 315-25.



# 22. Water

<b>22.1. INLEIDING</b>	<b>279</b>
22.1.1. Fysiologische betekenis	279
22.1.2. Vochtbalans	279
22.1.3. Deficiëntieverschijnselen	280
<b>22.2. VOCHTBEHOEFTE</b>	<b>280</b>
22.2.1. Inleiding	280
22.2.2. Obligaat vochtverlies	281
22.2.3. Factoren die de vochtbehoefte beïnvloeden	282
22.2.4. Overmaat	283
<b>22.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING</b>	<b>283</b>
22.3.1. Minimumbehoefte	283
22.3.2. Adequaat niveau van inneming	283
<b>22.4. LITERATUUR</b>	<b>283</b>

*water*

## 22.1. INLEIDING

### 22.1.1. Fysiologische betekenis.

Water is een verbinding, in afwezigheid waarvan leven niet mogelijk is. Het is het transportmiddel voor voedingsstoffen en stofwisselingsprodukten in het lichaam, terwijl vrijwel alle stofwisselingsprocessen plaatsvinden in waterig milieu. Water is in sterke mate betrokken bij de regeling van de lichaamstemperatuur. Bij een verhoogde warmteproductie vindt door middel van zweten en verdamping van water aan het huidoppervlak (niet-waarneembare vochtuitscheiding) en in de longen (uitademingslucht) een verhoogde warmte-afgifte plaats. Voorts heeft water een beschermende werking voor een aantal organen, functioneert het als smeermiddel voor gewrichten en als geleider voor het geluid in de oren.

Het watergehalte van een individu is zeer constant. Een gedronken hoeveelheid water wordt binnen 3 uur volledig uitgescheiden. De hoeveelheid water in het lichaam varieert tussen individuen echter van 45-75%. De grote interindividuele verschillen in lichaamswater worden veroorzaakt door verschillen in vetgehalte van het lichaam. Hierdoor wordt ook het verschil tussen het watergehalte van mannen (63%) en vrouwen (52%) verklaard. Als de hoeveelheid water wordt gerelateerd aan de hoeveelheid vetvrije lichaamsmassa, bedraagt het watergehalte van gezonde volwassen mannen en vrouwen 71-73% en is zeer constant. Bij zuigelingen bedraagt het watergehalte ca. 75% van de totale lichaamsmassa (1).

Het lichaamswater kan worden ingedeeld in intracellulair water en in extracellulair water. Het laatste bevindt zich in het bloedplasma (intravasculair water), in de weefselruimte tussen de cellen (interstitieel water) en in een aantal lichaamsholten (transcellulair water). Voorbeelden van transcellulair water zijn de hersenvloeistof, de gewrichtsvloeistof en de vloeistof in pleura- en buikholte.

In het lichaamswater bevindt zich een groot aantal ionen. In het intracellulair water zijn kalium-, magnesium- en  $\text{HPO}_4^{2-}$ -ionen kwantitatief de belangrijkste, terwijl hier tevens een belangrijke hoeveelheid negatief geladen eiwit aanwezig is. In het extracellulair water zijn natrium- en chloorionen kwantitatief de belangrijkste ionen. De intra- en extracellulaire compartimenten zijn gescheiden door celmembranen, die in principe vrij doorgankelijk zijn voor alle ionen, maar niet voor eiwit. Een energievragende  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pomp zorgt ervoor dat de  $\text{K}^+$ -concentratie in de cellen en de  $\text{Na}^+$ -concentratie buiten de cellen hoog blijft (1).

### 22.1.2. Vochtbalans.

Naast de inneming van water via drinken en de consumptie van voedsel komt er ca. 350 ml/dag in het lichaam vrij door oxydatieprocessen bij de stofwisseling (oxydatiewater).

De uitscheiding van water vindt plaats via de nieren (urine), de feces, de huid (door verdamping en zweet) en de longen (uitademingslucht).

## water

Onder normale omstandigheden wordt de hoeveelheid water die wordt uitgescheiden in evenwicht gehouden met de waterinneming. Dit evenwicht wordt voornamelijk gehandhaafd door een variabele uitscheiding van water met de urine. De inneming van water wordt voor een deel gereguleerd door het ontstaan van een dorstgevoel.

Als er geen of weinig water wordt opgenomen gaat de uitscheiding van water door nieren, huid en longen door. De vochtuitscheiding door de longen en de verdamping via de huid kan nauwelijks verminderen. Bij een watertekort zal met name de uitscheiding via de nieren afnemen (oligurie). Er is echter altijd een minimale vochtuitscheiding via de nieren die wordt bepaald door de hoeveelheid eindproducten van de stofwisseling en factoren in de voeding zoals de keukenzoutconsumptie (1).

### 22.1.3. Deficiëntieverschijnselen.

Beperking van de inneming van water leidt, door vermindering van de totale hoeveelheid lichaamsvloeistof, op den duur tot dehydratie. Dit gaat gepaard met dorstgevoel, dat al optreedt wanneer er ca. 2% van het lichaamsgewicht aan water (ca. 1,5 liter) aan de weefsels is onttrokken. De eerste tekenen van uitputting ontstaan wanneer 3% van het lichaamsgewicht aan water verloren is gegaan. Bij toenemende verliezen neemt de ernst van deze verschijnselen toe en kan men de controle over zichzelf verliezen.

Als gevolg van (acute) dehydratie waarbij een verlies van 15-20% van het lichaamsgewicht aan water optreedt, ontstaan levensbedreigende situaties door concentratie van de intracellulaire vloeistof en te kort schieten van de circulatie (2).

Twee frequent voorkomende oorzaken van dehydratie bij de mens zijn braken en diarree. Hierbij gaat een kleiner of groter deel van de in het maagdarmkanaal uitgescheiden spijsverteringssappen, die onder normale omstandigheden weer zouden zijn gereabsorbeerd, verloren.

## 22.2. VOCHTBEHOEFTE

### 22.2.1. Inleiding.

De gegevens voor de verschillende onderdelen van de vochtbalans zoals die in de literatuur worden vermeld, vertonen grote variatie. Verschillen in omgevingsfactoren (temperatuur, luchtvochtigheid), de aard van het voedsel en de mate van lichamelijke activiteit kunnen hiervoor als een mogelijke oorzaak worden aangegeven.

Voor de vochtbalans van de volwassen man, met een geringe mate van lichamelijke activiteit en onder gematigde klimatologische omstandigheden, zoals voor Nederland gebruikelijk, kan worden uitgegaan van de gemiddelde waarden die in tabel 22.1 zijn vermeld.

Tabel 22.1. Vochtbalans van een volwassen man van 75 kg bij een geringe mate van lichamelijke activiteit en onder gematigde klimatologische omstandigheden.

inneming	
vocht	1250 ml/dag
voedsel	1000 ml/dag
oxidatie	350 ml/dag
totaal	2600 ml/dag
excretie	
urine	1500 ml/dag
huid	500 ml/dag
longen	500 ml/dag
feces	100 ml/dag
totaal	2600 ml/dag

### 22.2.2. Obligaat vochtverlies.

#### *Urine.*

De uitscheiding met de urine varieert en wordt voor een belangrijk deel bepaald door de vochtinneming. De minimale hoeveelheid urine die nodig is om alle eindprodukten van de stofwisseling met de urine te verwijderen, is onder normale omstandigheden afhankelijk van de aard van het voedsel (zie §22.2.3.). Voor een gemiddelde voeding van volwassenen in Nederland die 80-100 g eiwit en gemiddeld 9 g natriumchloride bevat, kan worden berekend dat ca. 800 ml urine per dag nodig is om de afvalprodukten van de stofwisseling uit te scheiden. Daarbij is er van uitgegaan dat het concentratievermogen van de nieren bij volwassenen varieert van 1000-1400 mosM/l. Voorts is bij deze berekening gebruik gemaakt van de volgende gegevens: 23 mg Na<sup>+</sup> komt overeen met 1 mosM; 35 mg Cl<sup>-</sup> komt overeen met 1 mosM; 1 g eiwit komt, als gevolg van de ureumuitscheiding, overeen met 5,7 mosM (1,3,4).

Voor jonge volwassenen bedraagt het obligate vochtverlies tijdens vasten met de urine minimaal 400 ml/dag (1).

#### *Feces.*

Het obligate vochtverlies via de feces is beperkt. Via speeksel, maagsap en de secretie van de pancreas en klieren in de dunne darm wordt per dag ca. 7500 ml vocht in het maagdarmkanaal uitgescheiden. Gewoonlijk vindt vrijwel totale reabsorptie plaats (1).

#### *Uitademingslucht.*

De uitademingslucht is verzadigd met waterdamp. Onder normale omstandigheden wordt op deze wijze ca. 400-600 ml/dag uitgescheiden. De mate van uitscheiding is met name afhankelijk van de luchtvochtigheid van de lucht die wordt ingeademd (1).

#### *Zweet.*

De vochtuitscheiding via de huid wordt onderscheiden in verdamping en zweten. Beiden vervullen een belangrijke functie bij de warmteregulatie van het lichaam. Onder normale omstandigheden bedraagt de verdamping (niet-waarneembare vochtuitscheiding) via de huid ca. 500 ml/dag (1).

#### *Totaal obligaat vochtverlies.*

Waargenomen is dat voor volwassenen van 70 kg met 45 l lichaamsvocht bij een volledige onthouding van water het totale obligate vochtverlies via urine, longen, huid en feces ca. 1500 ml/dag bedraagt (5). Tijdens vasten zou bij matige lichamelijke activiteit en onder gematigde klimatologische omstandigheden 900 ml water per dag voldoende zijn om de vochtbalans te handhaven (6,7). Bij afwezigheid van lichamelijke activiteit zou in die situatie de minimum waterbehoefte 700 ml/dag bedragen (5).

*water*

### **22.2.3. Factoren die de vochtbehoefte beïnvloeden.**

#### *Leeftijd.*

In tabel 22.2. zijn gegevens over de vochtbalans vermeld van een zuigeling van twee weken, een vijfjarige en een volwassene. De getallen zijn weergegeven in ml/kg lichaamsgewicht/dag, waardoor de verschillen tussen de verschillende leeftijdsgroepen beter tot uitdrukking komen (8).

De hoeveelheid water die per kg lichaamsgewicht per dag wordt omgezet is bij de zuigeling aanzienlijk hoger dan bij oudere leeftijdsgroepen (4,9,10). Hieruit kan worden afgeleid dat storingen in de waterhuishouding, bijvoorbeeld door braken en diarree, bij zuigelingen eerder tot problemen aanleiding zal geven dan bij oudere kinderen en bij volwassenen het geval is. De kwetsbaarheid van het kind is in dit verband het grootst direct na de geboorte.

De nierfunctie is gedurende de eerste levensmaanden minder adequaat dan op latere leeftijd. Bij een te hoge belasting met stofwisselingsprodukten kan hyperosmolariteit ontstaan. In de loop van de eerste twee levensjaren maken de nieren een ontwikkeling door die voor de verschillende parameters van de nierfunctie in snelheid van elkaar verschillen. Het concentratievermogen van de nieren stijgt in de eerste levensmaanden vrij snel. Na een half jaar ligt de waarde hiervan op het niveau van de volwassene. Het vermogen om zout uit te scheiden neemt met de leeftijd geleidelijk toe. Op de leeftijd van één jaar is het kind al goed bestand tegen storingen in de waterhuishouding (4).

Het concentratievermogen van de nieren neemt bij de oudere volwassene af. Hierdoor is de minimaal benodigde hoeveelheid urine voor de uitscheiding van eindprodukten van de stofwisseling bij ouderen groter dan bij jonge volwassenen. Deze hoeveelheid urine zou voor ouderen tenminste ca. 900 ml/dag bedragen (8).

#### *Klimaat en lichamelijke activiteit.*

De verliezen aan water nemen toe door een verhoogde zweetproduktie en een toegenomen uitscheiding via de uitademingslucht als gevolg van een verhoogde omgevingstemperatuur, lagere luchtvochtigheid en/of lichamelijke activiteit. Bij warm weer of zware lichamelijke arbeid zal waarneembaar zweten optreden. Het vochtverlies via de huid kan dan tot enkele liters per dag oplopen. Bij een extreem hoge omgevings-temperatuur (tropen, hittegolf) en extreme lichamelijke inspanning kunnen deze verliezen oplopen tot 2,5 l/uur (2).

#### *Samenstelling van de voeding.*

De behoefte aan water wordt voorts beïnvloed door de samenstelling van de voeding. De hoeveelheid eiwit, natrium, kalium, chloride en fosfaat in de voeding bepaalt voor een belangrijk deel de nierbelasting. Een verhoogde eiwitconsumptie heeft een toename van het vochtverlies tot gevolg omdat extra water nodig is om de eindprodukten van de eiwitstofwisseling (met name ureum) met de urine uit te scheiden. Dit geldt ook voor de consumptie van keukenzout die doorgaans veel groter is dan de hoeveelheid die nodig is om de elektrolytenbalans te handhaven (11).

#### 22.2.4. Overmaat.

Als ter compensatie van extreem vochtverlies door bijvoorbeeld zweten, water wordt gedronken waaraan geen elektrolyten (met name natrium) zijn toegevoegd, dan zal het natriumgehalte van het bloedplasma dalen. Het gevolg hiervan is een verplaatsing van water vanuit het extracellulaire naar het intracellulaire compartiment. Omdat dit proces ook in de hersenen plaats vindt kunnen symptomen van waterintoxicatie ontstaan zoals vermindering van smaak, zwakte, geestelijke afwezigheid, trillen van de spieren. Anderzijds zal de toediening van keukenzout (natrium) zonder voldoende vochtgebruik in een dergelijke situatie leiden tot de ontwikkeling van hypernatriëmie en een verplaatsing van water vanuit de intracellulaire naar de extracellulaire ruimte (2).

### 22.3. VASTSTELLING VAN DE ADEQUATE INNEMING

#### 22.3.1. Minimumbehoefte.

Op basis van de obligate vochtverliezen via urine (400 ml), uitademingslucht (400 ml) en huid (500 ml) kan worden berekend dat de minimumbehoefte aan water voor volwassenen tijdens vasten ca. 1000 ml/dag bedraagt. Hierbij is rekening gehouden met het vrijkomen van 350 ml oxydatiewater. Deze hoeveelheid komt redelijk overeen met het in onderzoek waargenomen obligaat vochtverlies (zie §22.2.2.).

De minimumbehoefte voor volwassenen bij geringe lichamelijke activiteit, gematigde klimatologische omstandigheden en een voedselconsumptie die overeenkomt met de huidige gemiddelde voeding in Nederland wordt door de commissie geschat op ca. 1500 ml/dag. Voor ouderen moet deze hoeveelheid als gevolg van het verminderde concentratievermogen van de nieren worden verhoogd tot ca. 1700 ml/dag.

#### 22.3.2. Adequaar niveau van inneming.

Factoren als de omgevingstemperatuur, de luchtvochtigheid, de samenstelling van de voeding en de mate van lichamelijke activiteit hebben een zodanige invloed op de behoefte aan water dat het niet mogelijk is een adequaat gebied van inneming aan te geven.

Ter indicatie van de hoeveelheid water die moet worden ingenomen kan worden uitgegaan van de gegevens over de vochtbalans zoals die in tabel 22.2 zijn vermeld. Deze gemiddelde waarden gelden voor personen bij een geringe lichamelijke activiteit en onder gematigde klimatologische omstandigheden zoals die voor Nederland gelden.

### 22.4. LITERATUUR

1. Randall HT. Water, electrolytes and acid-base balance. In: Shils ME, Young VR, eds. *Modern nutrition in health and disease*, 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988; 108-41.
2. Consolazio CF. Nutrition and performance. In: Johnson RE, ed. *Progr Food Nutr Science* 1983; 7: 93-112.
3. Ciba-Geigy. *Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Körperflüssigkeiten*. Basel: Ciba-Geigy, 1977.

Tabel 22.2. Vochtbalans in ml per kg lichaamsgewicht per dag.

inneming	leeftijd			excretie	leeftijd		
	2 wkn	5 jr	volw.		2 wkn	5 jr	volw.
vocht	130	47	22	urine	64	45	21
voedsel		26	10	huid en longen	70	33	15
oxidatie	15	10	5	feces	6	5	1
				groei	5	<1	0
<b>totaal</b>	<b>145</b>	<b>83</b>	<b>37</b>	<b>totaal</b>	<b>145</b>	<b>83</b>	<b>37</b>

Bron: (8)

4. Fomon SJ. Infant nutrition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1974.
5. Gamble JL. The water requirements of castaways. Proc Am Phil Soc 1944; 88: 151-58.
6. Grande F, et al. Effect of restricted water intake on urine nitrogen output in man on a low calorie diet devoid of protein. J Appl Physiol 1957; 10: 430-5.
7. Grande F, et al. Body temperature responses to exercise in man on restricted food and water intake. J Appl Physiol 1959; 14: 194-8.
8. Voedingsraad. De waterhuishouding van de mens. 's-Gravenhage: Voedingraad, 1968.
9. American Academy of Pediatrics. Climatic heat stress and the exercising child. Phys Sportsmed 1983; 11: 155-6.
10. Bar-Or O. Climate and the exercising child - A review. Int J Sports Med 1980; 1: 53-65.
11. Baker EM, et al. Water requirement of men as related to salt intake. Am J Clin Nutr 1963; 12: 394-8.



# 23. Aanbevolen hoeveelheden

<b>23.1. INLEIDING</b>	287
<b>23.2. TOELICHTING OP TABEL 23.1</b>	287
<b>23.3. LITERATUUR</b>	290
<b>TABEL 23.1</b>	

*aanbevolen hoeveelheden*

## 23.1. INLEIDING

In §1.2.3. werd de aanbevolen hoeveelheid van een voedingsstof gedefinieerd als de hoeveelheid van een voedingsstof, waarnaar het wenselijk is te streven in het kader van het programmeren van de voedselvoorziening van een bevolkingsgroep of van homogene categorieën binnen de groep. Gesteld werd dat deze aanbevolen hoeveelheden de hoeveelheden energie, voedingsstoffen en essentiële voedingsstoffen weergeven die per dag beschikbaar moeten zijn voor consumptie door bevolkingsgroepen van verschillende leeftijd en onder verschillende omstandigheden met als doel een goede voorziening met energie en voedingsstoffen voor de totale bevolking te kunnen verzekeren.

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de aanbevolen hoeveelheden voedingsstoffen voor de verschillende categorieën.

## 23.2. TOELICHTING OP TABEL 23.1

### \* Zuigelingen

Voor zuigelingen van 0-½ jaar die worden gevoed met moedermelk gelden de aanbevelingen voor energie, eiwit, vitamine B<sub>6</sub>, vitamine B<sub>12</sub>, calcium, fosfor en ijzer, die in tabel 23.1 worden vermeld, niet. Wat de aanbevelingen voor seleen, koper en zink betreft moet worden opgemerkt dat het gehalte van deze voedingsstoffen in moedermelk dermate kan wisselen dat sommige zuigelingen de aanbevelingen wel zullen halen en andere zuigelingen niet. In Nederland zijn bij zuigelingen echter nooit verschijnenselen van een koper-, seleen- of zinkdeficiëntie beschreven.

### \* Energie.

De aanbevolen hoeveelheid energie is berekend door het adequaat niveau van inneming (zie tabel 2.9) te vermenigvuldigen met het referentiegewicht van de verschillende categorieën (zie tabel 1.1). Voor volwassenen is uitgegaan van geringe lichamelijke activiteit en voor kinderen van matige lichamelijke activiteit.

### \* Eiwit.

De aanbevolen hoeveelheid eiwit is voor zuigelingen tot ½ jaar, zwangeren en zogenden berekend door het adequaat niveau van inneming (zie tabel 3.2) te vermenigvuldigen met het referentiegewicht van deze categorieën (zie tabel 1.1). Voor de overige categorieën is de aanbevolen hoeveelheid eiwit door de commissie gesteld op 11 en%. Een voeding met een dergelijke hoeveelheid eiwit zal, mits deze voldoende energie levert, ook voldoen aan de eiwitbehoefte.

### \* Vet.

Indien voorzien wordt in het adequaat niveau van inneming van eiwit, essentiële vetzuren en koolhydraten voor volwassenen dan wordt ca. 70% van de totale energiebehoefte gedekt. Hierbij is uitgegaan van de gemiddelde huidige voeding in Nederland. De overige 30% van de energiebehoefte moet over het algemeen worden opgenomen door middel van een verhoging van de hoeveelheden vetten en koolhydraten in de voeding. Vetten en koolhydraten kunnen elkaar in dit verband in energetisch opzicht vervangen. Bij het vaststellen van een optimale verhouding in

## *aanbevolen hoeveelheden*

de voeding van deze energieleverende voedingsstoffen is met name de relatie voeding-ziekte van belang.

Voor zuigelingen van 0-1/2 jaar wordt de aanbevolen hoeveelheid vet in de voeding vastgesteld op 50% van de energetische waarde van de voeding. Hierbij is uitgegaan van het vetgehalte van moedermelk. Er is geen reden om voor de aanbevolen hoeveelheid linolzuur in de voeding van zuigelingen af te wijken van het aangegeven adequaat niveau van inneming (zie tabel 4.1). Voor de leeftijdscategorie 1/2-1 jaar wordt 35-40 en% vet in de voeding aanbevolen.

Op basis van hetgeen in §4.2.4. is vermeld, kan de aanbevolen hoeveelheid vet in de voeding vanaf de leeftijd van 1 jaar op 30-35% van de energetische waarde van de voeding worden gesteld, waarbij in het tweede levensjaar de vetinneming ca. 35 en% zou moeten bedragen. Hiermee wordt een gelijkmatige overgang bereikt van de aanbeveling voor het eerste levenshalfjaar naar de aanbeveling op oudere leeftijd.

Bij een vetinneming, die overeenkomt met bovenvermelde aanbevolen hoeveelheden, wordt in voldoende mate in het adequate niveau van inneming aan essentiële voorzien. Bij deze vetinneming zou de hoeveelheid verzadigd vet beperkt moeten blijven tot maximaal 10 en%.

Een aanbevolen hoeveelheid van 30-35 en% vet is ook voldoende om in de hogere behoefte tijdens zwangerschap en lactatie te kunnen voorzien.

### **\* Koolhydraten.**

Als wordt uitgegaan van een aanbevolen hoeveelheid van 30-35 en% vet en 11 en% eiwit in de voeding resteert een aanbevolen hoeveelheid voor koolhydraten van ca. 55 en%. Met deze hoeveelheid is het adequate niveau van inneming ruim-schoots gedekt (zie §5.3.2.).

### **\* Vitamine A.**

De commissie is van mening dat er geen aanwijzingen zijn om ten aanzien van de aanbevolen hoeveelheid vitamine A af te wijken van het adequate niveau van inneming (zie tabel 6.1). In verband met de toxiciteit van vitamine A bij hoge doseringen gaat de voorkeur uit naar een voorziening met relatief veel provitamine A carotenoïden.

Voor zuigelingen wordt, gezien de onzekerheid over de mogelijkheid om bèta-caroteen te benutten, aanbevolen tenminste voor 75% via vitamine A in de aanbevolen hoeveelheid te voorzien.

### **\* Vitamine D.**

De aanbevolen hoeveelheid vitamine D voor de verschillende leeftijdscategorieën kan gelijk worden gesteld aan het adequate gebied van inneming (zie tabel 7.1). De ondergrens van de aanbevolen hoeveelheid is van toepassing bij voldoende blootstelling aan zonlicht.

### **\* Vitamine E.**

Er zijn geen redenen om ten aanzien van de aanbevolen hoeveelheid voor vitamine E af te wijken van het aangegeven adequate niveau van inneming (zie tabel 8.2).

Bij het berekenen van de aanbevolen hoeveelheid is er vanuit gegaan dat de huidige voeding in Nederland ca. 6 en% meervoudig onverzadigde vetzuren bevat (1). Ten aanzien van het energetisch niveau van de voeding is uitgegaan van het door de commissie aangegeven adequaat niveau van inneming (zie tabel 2.9).

**\* Thiamine.**

De aanbevolen hoeveelheid thiamine is gebaseerd op het door de commissie vastgestelde adequaat niveau van energie-innemings per kg lichaamsgewicht (zie tabel 2.9) en het referentiegewicht van de verschillende categorieën (zie tabel 1.1).

**\* Riboflavine.**

De aanbevolen hoeveelheid riboflavine kan gelijk worden gesteld aan het adequaat niveau van inneming (zie tabel 10.2).

**\* Vitamine B<sub>6</sub>.**

Er zijn geen redenen om voor de aanbevolen hoeveelheid vitamine B<sub>6</sub> af te wijken van het vastgestelde adequaat niveau van inneming (zie tabel 11.2). De aanbevolen hoeveelheden vitamine B<sub>6</sub> zijn afhankelijk van de eiwitinneming. De in tabel 23.1 opgenomen hoeveelheden vitamine B<sub>6</sub> zijn vanaf de leeftijd van 1 jaar gebaseerd op een voeding met 11 en% eiwit en het door de commissie aangegeven adequaat niveau van energie-innemings (zie tabel 2.9). Voor zuigelingen, zwangeren en zogenden is uitgegaan van het adequaat niveau van eiwitinneming (zie tabel 3.2).

**\* Foliumzuur.**

De aanbevolen hoeveelheid kan gelijk worden gesteld met het adequaat gebied van inneming (zie tabel 12.1).

**\* Vitamine B<sub>12</sub>.**

In verband met de onzekerheden ten aanzien van het juiste niveau van het adequaat gebied van inneming acht de commissie het wenselijk om voor de aanbevolen hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> uit te gaan van de bovengrens van het adequaat gebied van inneming (zie tabel 13.2).

**\* Vitamine C.**

Er zijn geen redenen om voor de aanbevolen hoeveelheid vitamine C af te wijken van het vastgestelde adequaat niveau van inneming (zie tabel 14.1).

**\* IJzer.**

De aanbevolen hoeveelheid ijzer is door de commissie gelijkgesteld aan het adequaat niveau van inneming (zie tabel 15.6).

**\* Calcium.**

Er zijn geen redenen om voor de aanbevolen hoeveelheid af te wijken van het vastgestelde adequaat gebied van inneming (zie tabel 16.4).

**\* Fosfor.**

De commissie meent dat er geen aanleiding bestaat om bij het vaststellen van de aanbevolen hoeveelheid fosfor af te wijken van het in tabel 17.1 aangegeven adequaat gebied van inneming.

### *aanbevolen hoeveelheden*

**\* Seleen.**

De aanbevolen hoeveelheid seleen kan gelijkgesteld worden aan het in tabel 18.1 aangegeven adequaat gebied van inneming.

**\* Koper.**

Er is geen aanleiding om voor de aanbevolen hoeveelheid koper af te wijken van het adequaat gebied van inneming (zie tabel 19.3).

**\* Zink.**

De aanbevolen hoeveelheid zink moet volgens de commissie gelijkgesteld worden aan de bovengrens van het adequaat gebied van inneming (zie tabel 20.3). Dit in verband met de onzekerheden met betrekking tot de zinkbehoefte.

**\* Magnesium.**

De aanbevolen hoeveelheid voor magnesium kan gelijkgesteld worden aan het adequaat gebied van inneming (zie tabel 21.2).

**\* Water.**

Voor de aanbevolen hoeveelheid water wordt verwezen naar §22.3.2.

### **23.3. LITERATUUR**

1. Anoniem. Wat eet Nederland. Resultaten van de voedselconsumptiepeiling 1987-1988. Rijswijk: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, 1988.

Tabel 23.1. Aanbevolen hoeveelheden.

categorie/ leeftijd jr	ENERGIE	EIWIT	VET	KOOLHYDRATEN	VITAMINE A	VITAMINE D	VITAMINE E	
	MJ/dag	g/dag	en%	en%	mcg RE/dag	mcg/dag <sup>6)</sup>	$\alpha$ -TE/day <sup>9)</sup>	
zuigelingen								
0-½	2,2	13 <sup>1)2)</sup>	50	40	450 <sup>3)</sup>	10-15 <sup>7)</sup>	2,9 <sup>1)</sup>	
½-1	3,5	22	35-40 <sup>3)</sup>	ca. 50	400	10-15 <sup>7)</sup>	3,6	
jongens								
1-4	5,4	35	} 30-35 <sup>4)</sup>	} ca. 55	400	10-15 <sup>7)</sup>	5,7	
4-7	7,3	47			500	10-15 <sup>7)6)</sup>	7,8	
7-10	8,5	54			700	2,5-5	9,1	
10-13	9,5	61			1000	2,5-5	10,1	
13-16	11,1	70			1000	2,5-5	11,8	
16-19	12,5	81			1000	2,5-5	13,3	
meisjes								
1-4	5,2	34	} 30-35 <sup>4)</sup>	} ca. 55	400	10-15 <sup>7)</sup>	5,5	
4-7	6,7	43			500	10-15 <sup>7)6)</sup>	7,1	
7-10	7,8	51			700	2,5-5	8,3	
10-13	8,9	59			800	2,5-5	9,5	
13-16	10,0	65			800	2,5-5	10,6	
16-19	10,3	65			800	2,5-5	11,0	
mannen								
19-22	12,2	79	} 30-35 <sup>4)</sup>	} ca. 55	1000	0-2,5	13,0	
22-50	11,1	71			1000	0-2,5	11,8	
50-65	10,1	64			1000	0-2,5	10,7	
≥65	8,8	56			1000	2,5-5	9,4	
vrouwen								
19-22	9,3	60	} 30-35 <sup>4)</sup>	} ca. 55	800	0-2,5	9,9	
22-50	8,7	55			800	0-2,5	9,3	
50-65	8,2	52			800	0-2,5	8,7	
≥65	7,8	52			800	2,5-5	8,3	
zwangeren								
1e trimester	+0,6	70	} 30-35 <sup>4)</sup>	} ca. 55	1000		+0,6	
2e trimester							0-2,5	
3e trimester							+10	
lacterenden	+2,5	71			1250	+10	+2,7	

- 1) Indien niet gevoed met moedermelk.
- 2) Voor kinderen beneden de leeftijd van ½ jaar geldt het adequate niveau van inneming.
- 3) Zie tekst.
- 4) Tot de leeftijd van 2 jaar zou de vetinneming ca. 35 en% moeten bedragen.
- 5) Op basis van de voorziening met moedermelk.
- 6) 1 mcg = 40 IE. Ondergrens bij voldoende blootstelling aan zonlicht.
- 7) Voor de leeftijd 0-½ jaar komt deze hoeveelheid overeen met 2-3 mcg per kg lichaamsgewicht per dag. Deze hoeveelheid kan niet uit de gebruikelijke voeding worden verkregen. Aanvulling met een vitamine D preparaat is nodig. Voor nadere gegevens zie §7.3.
- 8) Gedurende de zomermaanden 2,5-5 mcg vitamine D/dag.
- 9) 1  $\alpha$ -TE = 1,49 IE.

Tabel 23.1. Aanbevolen hoeveelheden (vervolg).

categorie/ leeftijd jr	THIAMINE	RIBOFLAVINE	VITAMINE B <sub>6</sub>	FOLIUMZUUR	VITAMINE B <sub>12</sub>	VITAMINE C
	mg/dag	mg/dag	mg/dag	mcg/dag	mcg/dag	mg/dag
zuigelingen						
0-½	0,2	0,35	0,25 <sup>1)</sup>	40-60	0,5 <sup>1)</sup>	35
½-1	0,3	0,4	0,25	45-65	0,6	35
jongens						
1-4	0,5	0,6	0,7	60-90	0,6	40
4-7	0,7	0,8	0,9	75-100	0,9	45
7-10	0,8	1,0	1,1	100-150	1,1	50
10-13	0,9	1,2	1,2	150-200	1,5	55
13-16	1,1	1,5	1,4	175-250	2,2	65
16-19	1,2	1,6	1,6	200-275	2,6	70
meisjes						
1-4	0,5	0,6	0,7	60-90	0,6	40
4-7	0,6	0,8	0,9	75-100	0,9	45
7-10	0,7	1,0	1,0	100-150	1,1	50
10-13	0,8	1,2	1,2	150-200	1,6	55
13-16	1,0	1,3	1,3	175-250	2,0	65
16-19	1,0	1,3	1,3	200-275	2,2	65
mannen						
19-22	1,2	1,6	1,6	200-300	2,6	70
22-50	1,1	1,6	1,4	200-300	2,5	70
50-65	1,0	1,6	1,3	200-300	2,5	70
≥65	1,0	1,5	1,1	200-300	2,5	70
vrouwen						
19-22	1,0	1,3	1,2	200-300	2,2	70
22-50	1,0	1,3	1,1	200-300	2,5	70
50-65	1,0	1,3	1,1	200-300	2,5	70
≥65	1,0	1,3	1,0	200-300	2,5	70
zwangeren	1,1	1,8	1,7	400-600		90
1e trimester						
2e trimester					2,9	
3e trimester					2,9	
lacterenden	1,3	2,1	1,7	400-600	3,5	110

1) Indien niet gevoed met moedermelk.



Tabel 23.1. Aanbevolen hoeveelheden (vervolg).

categorie/ leeftijd jr	IJZER	CALCIUM	FOSFOR	SELEEN	KOPER	ZINK	MAGNESIUM
	mg/dag	mg/dag	mg/dag	mcg/dag	mg/dag	mg/dag	mg/dag
zuigelingen							
0-½	5 <sup>1)</sup>	75-90 <sup>2)</sup>	35-50 <sup>2)</sup>	10-20	0,3-0,5	4	35-60
½-1	7	400-600	400	10-20	0,3-0,5	4	35-60
jongens							
1-4	7	400-600	400-800	10-30	0,3-0,7	4	60-70
4-7	7	400-600	400-800	15-45	0,5-1,0	5	90-100
7-10	8	600-800	600-1200	20-60	0,6-1,4	6	120-140
10-13	10	900-1200	900-1800	30-80	1,0-2,5	7	150-175
13-16	15	900-1200	900-1800	40-110	1,5-3,0	10	220-255
16-19	15	800-1100	800-1600	45-140	1,5-3,5	11	275-325
meisjes							
1-4	7	400-600	400-800	10-30	0,3-0,7	4	60-70
4-7	7	400-600	400-800	15-45	0,5-1,0	5	90-100
7-10	8	600-800	600-1200	20-60	0,6-1,4	6	120-140
10-13	11	700-1000	700-1400	30-85	1,0-2,5	7	155-185
13-16	12	700-1000	700-1400	40-110	1,5-3,0	10	210-250
16-19	14	700-900	700-1400	45-140	1,5-3,5	9	225-275
mannen							
19-22	11	700-900	700-1400	50-150	1,5-3,5	10	300-350
22-50	9	700-900	700-1400	50-150	1,5-3,5	10	300-350
50-65	9	800-1000	700-1150	50-150	1,5-3,5	10	300-350
≥65	9	800-1000	700-1150	50-150	1,5-3,5	10	300-350
vrouwen							
19-22	16	700-900	700-1400	50-150	1,5-3,5	9	250-300
22-50	15	700-900	700-1400	50-150	1,5-3,5	9	250-300
50-65	8	800-1000	700-1150	50-150	1,5-3,5	9	250-300
≥65	8	800-1000	700-1150	50-150	1,5-3,5	9	250-300
zwangeren		800-1000	800-1600	75-150			300-350
1e trimester	11					12	
2e trimester	15					15	
3e trimester	19				2,0-3,5	15	
lacterenden	20	900-1100	900-1800	75-150	2,0-3,5		300-400
1e mnd						20	
2-3e mnd						20	
na 3e mnd						16	

1) Indien niet gevoed met moedermelk.

2) Indien niet gevoed met moedermelk. De hoeveelheid is uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht.

## Overzicht van de adequate niveaus van inneming per dag.

categorie/ leeftijd jr	ENERGIE	EIWIT	VET	KOOL- HYDRATEN	VITAMINE A	VITAMINE- D	VITAMINE E		
	kJ/kg	g/kg	en%	g	mcg RE	mcg	$\alpha$ -TE/ g mov <sup>3</sup>		
zuigelingen				}					
0-½	420	2,50	?		450	10-15	0,8		
½-1	400	1,75	20		400	10-15	0,67		
jongens					}				
1-4	385	1,60	20			400	10-15	0,67	
4-7	354	1,45	20			500	10-15 <sup>2</sup>	0,67	
7-10	300	1,35	20			700	2,5-5	0,67	
10-13	250	1,25	20			1000	2,5-5	0,67	
13-16	205	1,10	20			1000	2,5-5	0,67	
16-19	185	0,95	20			1000	2,5-5	0,67	
meisjes						}			
1-4	370	1,60	20				400	10-15	0,67
4-7	325	1,45	20				500	10-15 <sup>2</sup>	0,67
7-10	275	1,35	20				700	2,5-5	0,67
10-13	225	1,20	20	800			2,5-5	0,67	
13-16	185	0,95	20	800			2,5-5	0,67	
16-19	175	0,90	20	800			2,5-5	0,67	
mannen				}					
19-22	170	0,90	20		1000		0-2,5	0,67	
22-50	148	0,85	20		1000		0-2,5	0,67	
50-65	135	0,85	20		1000		0-2,5	0,67	
≥65	126	0,85	20		1000		2,5-5	0,67	
vrouwen					}				
19-22	155	0,80	20				800	0-2,5	0,67
22-50	134	0,80	20			800	0-2,5	0,67	
50-65	126	0,80	20			800	0-2,5	0,67	
≥65	120	0,80	20			800	2,5-5	0,67	
zwangeren						}			
1e trimester	+0,6 <sup>1)</sup>	1,00	25				1000		0,67
2e trimester									0-2,5
3e trimester									+10
lacterenden								+10	
	+2,5 <sup>1)</sup>	1,10	30				1250		+2,7 <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> MJ per dag.

<sup>2)</sup> Gedurende de zomermaanden 2,5-5 mcg vitamine D per dag.

<sup>3)</sup> mov = meervoudig onverzadigde vetzuren.

<sup>4)</sup>  $\alpha$ -TE/dag.

Voor een nadere toelichting op de getallen wordt verwezen naar de afzonderlijke tabellen.

Voor zuigelingen van 0-½ jaar die worden gevoed met moedermelk gelden de adequate niveaus voor energie, eiwit, vitamine B-6, vitamine B-12, calcium, fosfor en ijzer die in deze tabel worden vermeld niet. Wat de adequate niveaus voor seleen, koper en zink betreft, moet worden opgemerkt dat het gehalte van deze voedingsstoffen in moedermelk dermate kan wisselen dat sommige zuigelingen de adequate niveaus wel zullen halen en andere zuigelingen niet. In Nederland zijn bij zuigelingen echter nooit verschijnselen van een seleen-, koper- of zinkdeficiëntie beschreven.

Adequate niveaus van Inneming per dag (vervolg).

categorie leeftijd jr	THIAMINE	RIBOFLAVINE	VITAMINE B <sub>6</sub>	FOLIUMZUUR	VITAMINE B <sub>12</sub>	VITAMINE C
	mcg/MJ	mg	mg/g eiwit	mcg	mcg	mg
zuigelingen						
0-½	70	0,35	0,015	40-60	0,20-0,50	35
½-1	95	0,4	0,015	45-65	0,45-0,60	35
jongens						
1-4	95	0,6	0,02	60-90	0,33-0,58	40
4-7	95	0,8	0,02	75-100	0,48-0,58	45
7-10	95	1,0	0,02	100-150	0,63-1,13	50
10-13	95	1,2	0,02	150-200	0,83-1,50	55
13-16	95	1,5	0,02	175-250	1,23-2,20	65
16-19	95	1,6	0,02	200-275	1,43-2,63	70
meisjes						
1-4	95	0,6	0,02	60-90	0,33-0,58	40
4-7	95	0,8	0,02	75-100	0,48-0,85	45
7-10	95	1,0	0,02	100-150	0,63-1,13	50
10-13	95	1,2	0,02	150-200	0,88-1,58	55
13-16	95	1,3	0,02	175-250	1,05-2,03	65
16-19	95	1,3	0,02	200-275	1,13-2,18	65
mannen						
19-22	95	1,6	0,02	200-300	1,33-2,58	70
22-50	95	1,6	0,02 <sup>1)</sup>	200-300	1,25-2,50	70
50-65	95	1,6	0,02 <sup>1)</sup>	200-300	1,25-2,50	70
≥65	120	1,5	0,02 <sup>1)</sup>	200-300	1,25-2,50	70
vrouwen						
19-22	95	1,3	0,02	200-300	1,10-2,18	70
22-50	95	1,3	0,02 <sup>2)</sup>	200-300	1,25-2,50	70
50-65	95	1,3	0,02 <sup>2)</sup>	200-300	1,25-2,50	70
≥65	120	1,3	0,02 <sup>2)</sup>	200-300	1,25-2,50	70
zwangeren						
1e trimester	120	1,8	0,02	400-600		90
2e trimester					1,65-2,90	
3e trimester					1,65-2,90	
lacterenden	130	2,1	0,02	400-600	2,25-3,50	110

<sup>1)</sup>Minimaal 1 mg per dag.

<sup>2)</sup>Minimaal 1-1,5 mg per dag.

Adequate niveaus van inneming per dag (vervolg).

categorie/ leeftijd jr	IJZER	CALCIUM	FOSFOR	SELEEN	KOPER	ZINK	MAGNESIUM
	mg	mg	mg	mcg	mg	mg	mg
zuigelingen							
0-½	5	75-90 <sup>1)</sup>	35-50 <sup>1)</sup>	10-20	0,3-0,5	3-4 <sup>2)</sup>	35-60
½-1	7	400-600	400	10-20	0,3-0,5	3-4	35-60
jongens							
1-4	7	400-600	400-800	10-30	0,3-0,7	3-4	60-70
4-7	7	400-600	400-800	15-45	0,5-1,0	4-5	90-100
7-10	8	600-800	600-1200	20-60	0,6-1,4	4-6	120-140
10-13	10	900-1200 <sup>2)</sup>	900-1800	30-80	1,0-2,5	5-7	150-175
13-16	15	900-1200 <sup>2)</sup>	900-1800	40-110	1,5-3,0	7-10	220-255
16-19	15	800-1100	800-1600	50-140	1,5-3,5	8-11	275-325
meisjes							
1-4	7	400-600	400-800	10-30	0,3-0,7	3-4	60-70
4-7	7	400-600	400-800	15-45	0,5-1,0	4-5	90-100
7-10	8	600-800	600-1200	20-60	0,6-1,4	4-6	120-140
10-13	11	700-1000	700-1400	30-85	1,0-2,5	5-7	155-185
13-16	12	700-1000	700-1400	40-110	1,5-3,0	7-10	210-250
16-19	14	700-900	700-1400	45-140	1,5-3,5	6-9	225-275
mannen							
19-22	11	700-900	700-1400	50-150	1,5-3,5	7-10	300-350
22-50	9	700-900	700-1400	50-150	1,5-3,5	7-10	300-350
50-65	9	800-1000	700-1150	50-150	1,5-3,5	7-10	300-350
≥65	9	800-1000	700-1150	50-150	1,5-3,5	7-10	300-350
vrouwen							
19-22	16	700-900	700-1400	50-150	1,5-3,5	6-9	250-300
22-50	15	700-900	700-1400	50-150	1,5-3,5	6-9	250-300
50-65	8	800-1000	700-1150	50-150	1,5-3,5	6-9	250-300
≥65	8	800-1000	700-1150	50-150	1,5-3,5	6-9	250-300
zwangeren		800-1000	800-1600	75-150			300-350
1e trimester	11					9-12	
2e trimester	15					11-15	
3e trimester	19				2,0-3,5	11-15	
lacterenden	20	900-1100	900-1800	75-150	2,0-3,5	16-20 <sup>4)</sup>	300-400

<sup>1)</sup>Indien niet gevoed met moedermelk, De hoeveelheid is uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht.

<sup>2)</sup>Tijdens de piek van de groeispurt kan de behoefte zijn verhoogd tot 1500 mg calcium per dag.

<sup>3)</sup>Voor zuigelingen die met moedermelk worden gevoed, bedraagt het adequaat gebied van inneming 1,2-2,4 mg zink per dag.

<sup>4)</sup>Na de 3e maand 13-16 mg per dag.