Gezondheidsraad

Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D*
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U-7310/RW/db/877-D
Bijlagen : 1
Datum : 26 september 2012

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij het advies *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D* aan. Het vaststellen van voedingsnormen vormt een doorlopende activiteit van de Gezondheidsraad. In dit nieuwe advies zijn daarnaast de gevolgen van de nieuwe voedingsnormen voor de suppletieaanbevelingen uit 2008 in kaart gebracht.

Om u te adviseren heeft een commissie van deskundigen zich gebogen over het onderzoek naar de gezondheidseffecten van vitamine D. Twee vaste colleges van advies binnen de Gezondheidsraad, de Beraadsgroep Geneeskunde en de Beraadsgroep Voeding, hebben samen met een viertal leden van de Beraadsgroep Gezondheid en omgeving het advies getoetst. Daarnaast hebben 15 beroeps- en consumentenorganisaties op verzoek van de commissie commentaar geleverd, waarbij het de commissie specifiek ging om inhoudelijk commentaar. Zij heeft dit commentaar betrokken bij het opstellen van het definitieve advies.

De commissie wil graag benadrukken dat de aanmaak van vitamine D in de huid bij voldoende zonlichtblootstelling in Nederland de belangrijkste bron van vitamine D vormt, zeker bij mensen met een lichte huidskleur. Bij onvoldoende zonlichtblootstelling of een donkere huid wordt er minder vitamine D aangemaakt. Deze lagere aanmaak is met een gezonde voeding volgens Richtlijnen goede voeding niet volledig te compenseren. Hiervoor is suppletie nodig.

Het grootste verschil met de eerdere adviezen is dat de commissie nu alleen voedingsnormen heeft afgeleid die bij onvoldoende zonlichtblootstelling gelden. Het onderscheid naar zonlichtblootstelling en huidskleur vindt plaats bij de suppletieadviezen. Hierbij

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
E-mail: rianne.weggemans@gr.nl
Telefoon (070) 340 70 18

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Onderwerp : aanbieding advies *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D*
Ons kenmerk : U-7310/RW/db/877-D
Bijlagen : 1
Datum : 26 september 2012

benadrukt de commissie het belang van verstandig zonnen zoals wordt uitgedragen door de KWF Kankerbestrijding.

De commissie heeft bij het afleiden van de voedingsnormen gezondheidseffecten als rachitis en het risico een bot te breken centraal gesteld. Bij het afleiden van de suppletieadviezen maakt de commissie onderscheid tussen suppletieadviezen waarvan het overtuigend is aangetoond dat ze gezondheidswinst opleveren en adviezen die op minder sterke aanwijzingen zijn gebaseerd.

Vitamine D wordt niet alleen in verband gebracht met rachitis en botbreuken, maar ook met tal van andere aandoeningen. De commissie vindt de aanwijzingen voor deze andere gezondheidseffecten vooralsnog te zwak om op grond hiervan voedingsnormen of suppletieadviezen af te leiden. Op dit moment loopt een aantal grootschalige interventieonderzoeken naar deze effecten. De uitkomsten hiervan kunnen in de toekomst mogelijk leiden tot een nieuwe evaluatie van de voedingsnormen.

Ik onderschrijf de conclusies van de commissie van harte.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. ir. D. Kromhout,
vicevoorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
E-mail: rianne.weggemans@gr.nl
Telefoon (070) 340 70 18

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2012/15, Den Haag, 26 september 2012

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/15.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Evaluation of the dietary reference values for vitamin D. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/15.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-931-1

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *19*

1 Inleiding *27*
1.1 Een nieuwe evaluatie *27*
1.2 Bepalen van voedingsnormen *28*
1.3 Werkwijze in dit advies *30*
1.4 Opzet van het advies *33*

2 Vitamine D *35*
2.1 Soorten vitamine D en fysiologische rol *35*
2.2 Gevolgen van een tekort en een overdosis *37*
2.3 Bronnen van vitamine D *38*
2.4 Factoren van invloed op de vitamine D-productie in de huid *38*
2.5 Schatting van de vitamine D-productie in de huid *40*
2.6 Schatting van de inname uit voeding en supplementen *42*
2.7 Voedingsnormen voor vitamine D *45*
2.8 Conclusie *47*

3 Indicatoren voor de behoefte *49*

3.1 Evaluatie van de indicatoren *49*
3.2 Keuze voor indicatoren en streefwaarde per leeftijdsgroep *62*
3.3 Vergelijking met andere adviezen *65*
3.4 Conclusie *66*

4 Invloeden op de behoefte *67*
4.1 Zwangerschap *67*
4.2 Geven van borstvoeding *69*
4.3 Etnische achtergrond *69*
4.4 Overgewicht *71*
4.5 Inname van calcium *72*
4.6 Conclusie *73*

5 Afleiden van de voedingsnormen *75*
5.1 Voedingsnormen voor jonge kinderen *75*
5.2 Schatting van de behoefte vanaf 4 jaar *76*
5.3 Voedingsnormen voor personen vanaf 4 jaar *81*
5.4 Vitamine D_2 of D_3? *85*
5.5 Vergelijking met eerdere adviezen *85*
5.6 Conclusie *86*

6 Risicogroepen en maatregelen *87*
6.1 Risicogroepen *87*
6.2 Maatregelen *90*
6.3 Conclusie *92*

7 Conclusies *95*

Literatuur *103*

Bijlagen *119*
A De commissie *121*
B Organisaties die schriftelijk commentaar hebben geleverd *123*
C Schriftelijke opmerkingen uit de commentaarronde over de implementatie *125*
D Werkwijze bij afleiden van voedingsnormen (GR advies 2003) *127*
E Medicijnen *143*
F Voedingsnormen in Nederland en andere landen *145*
G Beoordeling van methodologische kwaliteit en kracht van bewijsvoering *147*
H Zoekstrategieën *149*

Samenvatting

Voedingsnormen geven aan hoeveel mensen idealiter van een bepaalde stof binnen moeten krijgen om gezond te blijven. De Gezondheidsraad gaat regelmatig na of de bestaande voedingsnormen nog kloppen, of dat ze aanpassing behoeven. Daarbij gaat de raad uit van de meest recente wetenschappelijke inzichten. Dit advies gaat over vitamine D. De eerste stap is dat de Gezondheidsraad een voedingsnorm vaststelt. Vervolgens gaat de raad na welke groepen het risico lopen op een vitamine D-tekort. Voor deze groepen formuleert de raad suppletieadviezen: wie zouden extra vitamine D moeten slikken? Het advies is voorbereid door een commissie van deskundigen.

Werking en bronnen van vitamine D

Vitamine D is van belang voor een goede botopbouw. Een gebrek aan vitamine D veroorzaakt rachitis bij kinderen. Bij volwassenen leidt een ernstig gebrek aan vitamine D tot osteomalacie. Bij deze aandoeningen is het bot zwak en pijnlijk. Tevens kan vitamine D-gebrek spierzwakte en spierkrampen veroorzaken.

Vitamine D komt van nature voor in een beperkt aantal voedingsmiddelen, zoals vette vis, lever, vlees, eieren en melkproducten. Het wordt verder al decennia lang toegevoegd aan margarine, halvarine en bak- en braadproducten en mag inmiddels ook aan andere producten worden toegevoegd.

Daarnaast kan in de Nederlandse situatie de mens van maart tot november onder invloed van zonnestraling zelf vitamine D aanmaken in de huid. Een geheugensteuntje hierbij is dat de aanmaak voornamelijk plaatsvindt op tijdstippen dat de schaduw van een persoon korter is dan de lichaamslengte. Mensen met een verhoogd risico op een tekort aan vitamine D kunnen dit aanvullen met een supplement.

De betekenis van voedingsnormen

Voedingsnormen hebben betrekking op gezonde mensen in verschillende leeftijdscategorieën, inclusief zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. De normen en suppletieadviezen zijn bedoeld om een vitamine D-tekort te voorkomen, maar niet om dit tekort te behandelen. De normen houden geen rekening met ziekten die tot afwijkende behoefte aan vitamine D kunnen leiden, zoals nierziekten of gestoorde vetopname. Deze patiënten krijgen hierover advies van hun medische behandelaar.

De voedingsnorm betreft de totale behoefte aan vitamine D. Een deel van die behoefte wordt vervuld via aanmaak in de huid onder invloed van zonlicht. De rest moet uit voeding en eventueel supplementen worden verkregen. Bij iemand met een lichte huidskleur* die regelmatig in de zon komt, is gemiddeld over het hele jaar ruwweg twee derde afkomstig uit zonlichtblootstelling en een derde van de vitamine D uit voeding.

Over het algemeen geldt bij voedingsstoffen ook een ‘aanvaardbare bovengrens’ van inname. Dat is het niveau waarboven de kans bestaat dat ongewenste effecten optreden. Voor vitamine D sluit de Nederlandse overheid zich aan bij de Europese normen op dit gebied. Deze zijn door de Europese Voedselveiligheidsautoriteit EFSA voor volwassenen bepaald op 100 microgram per dag** en voor kinderen tot en met tien jaar op 50 microgram per dag, met uitzondering van kinderen tot een jaar, voor wie een aanvaarbare bovengrens van 25 microgram per dag geldt.

* De commissie hanteert de indeling van Fitzpatrick: de types I, II en III gelden als lichte huid, de types IV, V en VI als donkere huid.

** 1 microgram vitamine D komt overeen met 40 internationale eenheden.

Werkwijze bij de afleiding van voedingsnormen en suppletieadviezen

Aan vitamine D wordt een beschermende rol toegeschreven bij uiteenlopende aandoeningen. De mate waarin de heilzame werking wetenschappelijk is bewezen, verschilt echter sterk. Voor de afleiding van voedingsnormen kijkt de commissie alleen naar die aandoeningen waarvan het op grond van onderzoek overtuigend is aangetoond of aannemelijk is dat vitamine D daarbij een rol speelt. Het gaat dan met name om de botgezondheid. Dat vitamine D het risico op rachitis en het risico op botbreuken kan verkleinen is aangetoond in deugdelijk interventieonderzoek. Aanwijzingen uit dit type onderzoek maken het verder aannemelijk dat vitamine D een beschermende rol speelt bij vallen bij ouderen. De beschermende functie van vitamine D bij aandoeningen als kanker, diabetes, hart- en vaatziekten, infectieziekten en auto-immuunaandoeningen is onvoldoende aangetoond om deze mee te wegen bij de afleiding van voedingsnormen. Er zijn weliswaar aanwijzingen voor een verband tussen de totale vitamine D-voorziening en een lager risico op deze aandoeningen, maar interventieonderzoeken naar het effect van extra vitamine D op dit risico zijn er op dit moment onvoldoende. Wel lopen er grote inventieonderzoeken naar deze verbanden. De uitkomsten hiervan kunnen in de toekomst mogelijk een aanleiding vormen voor een nieuwe evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D.

Het effect van vitamine D op de botgezondheid staat dus centraal bij de afleiding van de normen. Een indicator voor de botgezondheid is het gehalte aan de voornaamste natuurlijke metaboliet van vitamine D in het serum, ofwel het serum 25-hydroxyvitamine D-gehalte (serum 25OHD-gehalte), uitgedrukt in nanomol (nmol) per liter*.

Op basis van de voedingsnormen gaat de commissie vervolgens na of er groepen zijn met verhoogd risico op een vitamine D-tekort die gebaat zijn bij extra vitamine D (suppletie).** Het verhoogde risico op een vitamine D-tekort hangt samen met de leeftijd, zonlichtblootstelling en huidskleur.

Jonge kinderen en ouderen adviseert zij een vitamine D-supplement te gebruiken, omdat overtuigend bewezen is dat het hun beschermt tegen rachitis of

* 1 nmol per liter 25OHD komt overeen met 0,40 nanogram per milliliter.

** Uitgangspunt bij de suppletieadviezen is dat de calciuminname voldoende is, oftewel ligt op het niveau van de voedingsnorm voor calcium. Een goede botgezondheid is afhankelijk van een groot aantal verschillende factoren, zoals bijvoorbeeld leeftijd, beweging, calciuminname.Verder gelden de suppletieadviezen het hele jaar rond.

botbreuken. Voor sommige andere groepen is het aannemelijk dat een vitamine D-supplement de botdichtheid verbetert of plausibel dat vitamine D de gezondheid ondersteunt. In die gevallen adviseert de commissie voor de zekerheid een vitamine D-supplement te gebruiken. Groepen voor wie dit geldt kunnen zelf afwegen of ze voor suppletie kiezen. Duidelijk is in ieder geval dat dagelijks 10 tot 20 microgram extra vitamine D geen schadelijke effecten veroorzaakt.

Waar relevant maakt de commissie bij de suppletieadviezen onderscheid tussen mensen die wel of niet voldoende zijn blootgesteld aan zonlicht. Voldoende zonlichtblootstelling betekent een kwartier tot half uur* blootstelling aan een hoog staande zon (tussen 11.00 en 15.00 uur) met hoofd en handen ontbloot bij alledaagse activiteiten. Wanneer een groter deel van het lichaam wordt blootgesteld, volstaat kortere tijd. Zonnebadend in de felle zomerzon volstaan enkele minuten. Wel is het hierbij van groot belang de aanbevelingen van de KWF Kankerbestrijding op te volgen voor de preventie van huidkanker. Die houden in dat iedereen die regelmatig buiten is er goed aan doet zich tegen de zon te beschermen. Alleen mensen die normaal gesproken (vrijwel) niet buitenkomen, zijn voor hun vitamine D gebaat bij een kwartiertje tussen de middag onbeschermd in de zon. Het is af te raden om kinderen onbeschermd aan een hoog staande zon bloot te stellen, vanwege de kwetsbare kinderhuid en het risico op huidkanker. Verder wordt langdurige blootstelling aan hoog staande zon afgeraden, omdat deze slechts weinig extra vitamine D oplevert, maar wel extra schade veroorzaakt in de vorm van bijvoorbeeld veroudering van de huid en huidkanker.

De mate waarin iemand vitamine D aanmaakt door blootstelling aan zonlicht, verschilt per huidtype. Mensen met een donkere huid zijn minder gevoelig voor ultraviolette straling en maken minder vitamine D aan door alledaagse zonlichtblootstelling dan mensen met een lichte huid. Omdat een gezonde voeding onvoldoende vitamine D bevat om de lagere aanmaak uit zonlicht te compenseren, zijn mensen die onvoldoende buitenkomen of een donkere huidskleur hebben voor vitamine D aangewezen op supplementen.

Voedingsnormen en suppletieadviezen per groep

Jonge kinderen

Onderzoek wijst uit dat bij jonge kinderen suppletie met 7,5 tot 10 microgram vitamine D per dag het risico op rachitis vermindert. Deze bevinding is van toepassingen op kinderen tot 1 jaar en jonge kinderen met een donkere huidskleur.

* De duur van 30 minuten sluit aan bij de Nederlandse Norm Gezond Bewegen voor volwassenen.

Of dit ook geldt voor kinderen van 1 tot 4 jaar met een lichte huidskleur en voldoende blootstelling aan zonlicht is niet in interventieonderzoek onderzocht. Wel komt sinds het invoeren van suppletieadviezen in Nederland en andere Europese landen rachitis nauwelijks nog voor.

Het risico op rachitis neemt toe naarmate het serum 25OHD-gehalte verder onder de 30 nmol per liter daalt. 10 microgram vitamine D per dag lijkt voldoende om te waarborgen dat het serum 25OHD-gehalte bij deze groep boven deze waarde blijft. De commissie heeft de dagelijkse behoefte voor kinderen tot 4 jaar daarom vastgesteld op 10 microgram per dag. Overigens gaat de commissie ervan uit dat deze kinderen voldoende calcium binnenkrijgen; calcium is namelijk ook nodig voor gezonde botten en tanden.

Lang niet alle jonge kinderen krijgen uit hun voeding voldoende vitamine D binnen. Algemeen wordt aanbevolen jonge kinderen goed tegen de zon te beschermen. Daarom is de commissie van mening dat alle kinderen van 0 tot 4 jaar een supplement met 10 microgram vitamine D per dag nodig hebben.

70-plussers

Voor ouderen vanaf 70 jaar zijn er overtuigende aanwijzingen uit onderzoek dat 10 tot 20 microgram extra vitamine D per dag het risico een bot te breken kan verminderen. Aannemelijk is verder dat een dergelijke dosis vitamine D het risico op vallen kan verminderen bij kwetsbare ouderen. Dit niveau van inname correspondeert met een streefwaarde* van het serum 25OHD-gehalte van ten minste 50 nmol per liter. Om ervoor te zorgen dat (vrijwel) de hele groep 70-plussers deze streefwaarde haalt, stelt de commissie de dagelijkse behoefte vast op 20 microgram per dag. Het belang van een voldoende vitamine D-inname voor deze groep is groot. De hoeveelheid vitamine D die de 70-plussers uit voeding en zonlicht halen zal van persoon tot persoon en door het jaar heen sterk variëren. Zo is het mogelijk dat bij 70-plussers met een lichte huidskleur die voldoende aan de zon zijn blootgesteld suppletie met 10 microgram volstaat. In verband met de eenvoud, adviseert de commissie toch alle 70-plussers om een supplement met 20 microgram vitamine D per dag te gebruiken.

* De streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte is de waarde waarboven (vrijwel) de hele bevolking een voldoende voorziening heeft.

Van 4 tot 70 jaar, inclusief vrouwen die borstvoeding geven

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat alle kinderen, adolescenten en volwassenen tussen de 4 tot 70 jaar uit gezondheidsoogpunt extra vitamine D nodig hebben. Bij gebrek aan 'harde' gezondheidsuitkomsten, hanteert de commissie voor de groep 4 tot 70-jarigen een streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte van ten minste 30 nmol per liter gedurende het hele jaar. Deze is afgeleid van de streefwaarde voor jonge kinderen. Een hogere streefwaarde (zoals die geldt voor ouderen) lijkt voor deze groep namelijk niet nodig: er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat die zou leiden tot een betere gezondheid. Op basis van het voorgaande heeft de commissie voor kinderen, adolescenten en volwassenen tussen 4 en 70 jaar een dagelijkse behoefte van 10 microgram per dag afgeleid. Omdat borstvoeding zeer weinig vitamine D bevat, lijkt de behoefte aan vitamine D van vrouwen die borstvoeding geven nagenoeg niet verhoogd.

Kinderen, adolescenten en volwassenen met een lichte huidskleur, die voldoende aan zonlicht blootstaan en die goed en gevarieerd eten (met gebruik van halvarine, margarine en bak- en braadproducten) hebben geen vitamine D-supplement nodig. Zij verkrijgen naar schatting ruwweg twee derde van het benodigde vitamine D via zonlichtblootstelling en een derde via de voeding. Binnen de groep 4 tot 70-jarigen zijn echter subgroepen die mogelijk wel baat hebben bij extra vitamine D.

- Mensen die weinig of niet in de zon komen
  Kinderen, adolescenten en volwassen die dagelijks weinig buitenkomen in een hoog staande zon, die de zon mijden of die buiten lichaamsbedekkende kleding dragen, kunnen een tekort oplopen. Verder is aannemelijk dat extra vitamine D de botdichtheid verbetert bij kinderen en adolescenten met een laag serum 25OHD-gehalte. Daarom raadt de commissie deze groep aan 10 microgram vitamine D per dag uit een supplement te gebruiken.
- Mensen met een donkere huid
  Ook kinderen, adolescenten en volwassenen met een donkere huid hebben naar alle waarschijnlijkheid dagelijks 10 microgram extra vitamine D uit een supplement nodig. Dit omdat een donkere huid bij gelijke, alledaagse blootstelling aan zonlicht minder vitamine D aanmaakt dan een lichte huid. Deze aanbeveling is voor de zekerheid gegeven. De veronderstelling daarbij is dat de vitamine D-behoefte van personen met een donkere huid even hoog is als die van personen met een lichte huid (er zijn echter onvoldoende onderzoeksgegevens voor een harde conclusie).

- Vrouwen van 50 tot 70
  Hierboven is al toegelicht waarom vrouwen van 50 tot 70 jaar die een donkere huidskleur hebben of onvoldoende buitenkomen wordt aangeraden extra vitamine D te gebruiken. Geldt dit ook voor andere vrouwen in deze leeftijdscategorie? Hoewel er onvoldoende onderzoek is naar het effect dat suppletie van vitamine D en calcium bij vrouwen van 50 tot 65 à 70 jaar heeft op het risico een bot te breken, is het aannemelijk dat extra vitamine D kan helpen het botverlies tegen te gaan bij deze groep. Daarom geeft de commissie ook hier voor de zekerheid het suppletieadvies van 10 microgram vitamine D per dag. Dit advies geldt dus voor alle vrouwen van 50-70, ongeacht huidskleur en mate van buitenkomen.

Zwangere vrouwen

De aanbeveling extra vitamine D te gebruiken voor vrouwen die een donkere huidskleur hebben of onvoldoende buitenkomen is ook van toepassing als deze vrouwen zwanger zijn. Of andere zwangere vrouwen ook baat hebben bij extra vitamine D is nog onduidelijk. Zwangere vrouwen lijken geen verhoogde behoefte aan vitamine D te hebben. Daarom is de norm voor hen dezelfde als die voor andere vrouwen van hun leeftijd (10 microgram per dag). Wel is het belang van een voldoende voorziening groot. Een ernstig vitamine D-tekort heeft namelijk niet alleen nadelige gevolgen voor de moeder, maar mogelijk ook ernstige gevolgen voor de pasgeborene. Zo zijn er gevalsbeschrijvingen van epileptische aanvallen bij pasgeborenen en lijken interventieonderzoeken in de richting te wijzen dat extra vitamine D de kans op een kind met een laag geboortegewicht (< 2.500 gram) verkleint. Vooral zwangere vrouwen die een donkere huidskleur hebben of onvoldoende blootstaan aan zonlicht lopen een verhoogd risico op een tekort. Maar ook circa 10 procent van de zwangeren met een westerse achtergrond heeft een vitamine D-tekort. Daarom is de commissie van mening dat voor de zekerheid alle zwangere vrouwen geadviseerd moet worden dagelijks 10 microgram vitamine D uit een supplement te gebruiken. Het lijkt van belang om al voorafgaande aan de zwangerschap met suppletie te beginnen, omdat de aanleg van bot bij het kind al in het eerste trimester van de zwangerschap begint.

Overzicht van de voedingsnormen en suppletieadviezen per groep

Tabel Dagelijkse behoefte voor vitamine D en bijbehorende aanbevelingen voor suppletie (microgram per dag).

Groep	Criterium	Dagelijkse behoefte [a]	Niveau van suppletie	
			Lichte huid met voldoende zonlichtbloot-stelling [b]	Lichte huid met onvoldoende zonlichtbloot-stelling of donkere huid
0 tot 4 jaar	Risico rachitis en serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l	10	10	10
4 tot 50 jaar (vrouwen) en tot 70 jaar (mannen)	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l en totale voorziening	10 [c]	0	10
50-70 jaar vrouwen	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l en totale voorziening	10	10 [d]	10 [d]
Vanaf 70 jaar	Risico op botbreuken en serum 25OHD-gehalte > 50 nmol/l	20 [e]	20 [d]	20
Zwangere vrouwen	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l	10	10	10

a Onvoldoende zonlichtblootstelling is gedefinieerd als dagelijks minder dan 15 tot 30 minuten blootstelling aan hoog staande zon (tussen 11.00 en 15.00 uur) met hoofd en handen ontbloot bij alledaagse activiteiten. Voor kinderen en volwassenen van 4-50 jaar (vrouwen) en 70 jaar (mannen) geldt dat zij bij voldoende buitenkomen ongeveer twee derde van hun behoefte uit blootstelling van de huid aan zonlicht verkrijgen en ongeveer een derde via de voeding, gemiddeld over het hele jaar.

b Bij het blootstellen aan zonlicht is het van groot belang de aanbevelingen van de KWF Kankerbestrijding op te volgen, waarin wordt afgeraden om kinderen onbeschermd aan een hoog staande zon bloot te stellen, vanwege de kwetsbare kinderhuid en het risico op huidkanker.

c In vergelijking met de voedingsnormen uit 2000 is dit een verhoging van 5 naar 10 microgram vitamine D per dag voor personen van 4 tot 50 jaar. Dit heeft te maken met nieuwe gegevens die sinds 2000 beschikbaar zijn gekomen over de relatie tussen de vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte en de bijdrage van zonlicht aan de vitamine D-voorziening.

d Dit advies is ten opzichte van het vorige uit 2008 vereenvoudigd met het oog op communicatie.

e In vergelijking met de voedingsnormen uit 2000 is dit een verhoging van 15 naar 20 microgram vitamine D per dag. Dit heeft te maken met nieuwe gegevens die sinds 2000 beschikbaar zijn gekomen over de relatie tussen de vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Evaluation of the dietary reference values for vitamin D. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/15.

Dietary reference values indicate the ideal amount of a given substance for daily intake in order to stay healthy. The Health Council of the Netherlands regularly checks whether the existing dietary reference values are still valid or whether they need to be adjusted. The Council bases these checks on the most recent scientific insights. This advisory report deals with vitamin D. The first step that the Council takes is to establish a dietary reference value, following which the Council evaluates which groups are at increased risk of deficiency. The Council makes recommendations on supplementation for these groups: who should take extra vitamin D? The advisory report has been drawn up by a committee of experts.

Effects and sources of vitamin D

Vitamin D is important for strong bones. Vitamin D deficiency causes rachitis in children, while a serious vitamin D deficiency in adults results in osteomalacia. People suffering from these disorders have weak and painful bones, and a vitamin D deficiency can also cause muscular weakness and muscle cramps.

Vitamin D occurs naturally in a limited number of foods such as oily fish, liver, meat, eggs and dairy products. Furthermore, it has been added to

margarine, low-fat margarine and cooking fats and oils for many decades, and it may now be added to other products as well. In addition, people living in the Netherlands can synthesise vitamin D between March and November due to exposure to sunlight. It is useful to know that vitamin D is especially synthesised at the time of day when your shadow is shorter than your physical height. People with an increased risk of vitamin D deficiency can counteract this by supplementation.

What are dietary reference values?

Dietary reference values apply to healthy people in different age groups, including pregnant and lactating women. Although these values and recommendations on supplementation are intended to prevent vitamin D deficiency, they are not intended to treat this deficiency. The values do not take account of diseases which might result in an abnormal vitamin D requirement, such as kidney diseases or impaired fat absorption. Patients suffering from such diseases will be advised by their attending physician.

The dietary reference value relates to the total vitamin D requirement. Part of this requirement is fulfilled by the human body synthesising vitamin D when exposed to sunlight, but the remainder has to be obtained from food and supplementation (if applicable). On average, fair-skinned people* who are regularly exposed to sunlight obtain approximately two-thirds of their vitamin D requirement from this exposure, and one-third from their diet during the entire year.

Generally speaking, there is also an 'tolerable upper level' for the intake of nutrients. If this level is exceeded, this may result in undesirable effects. The Dutch government adheres to the European upper levels for vitamin D in this respect. These have been set by the European Food Safety Authority (EFSA) at a daily intake of 100 micrograms** for adults, 50 micorgrams for children aged 10 or younger with the exception of children under 1 year of age, whose tolerable upper limit has been fixed at a daily intake of 25 micrograms.

* The Committee uses Fitzpatrick's classification: types I, II and III are classified as fair complexions and types IV, V and VI are classified as dark complexions.

** 1 microgram of vitamin D is equivalent to 40 international units.

Procedure for setting dietary reference values and drawing up recommendations on supplementation

Some scientists claim that vitamin D fulfils a protective function for many diseases, although the extent to which its beneficial effects have been scientifically proven varies considerably. With respect to the setting of dietary reference values, the Committee only examines those diseases concerning which evidence is convincing or probable that vitamin D plays a role. This mainly concerns bone health: the risk of rachitis and the risk of bone fractures. Reliable intervention research has proven that vitamin D can reduce these risks, and indications from this type of research have further demonstrated that it is probable that vitamin D can help protect elderly persons from falling. However, vitamin D's protective function for diseases such as cancer, diabetes, cardiovascular, infectious and autoimmune diseases has not been sufficiently demonstrated for this to be included in dietary reference values. Although there are admittedly indications showing an association between the vitamin D supply and a diminished risk of contracting these diseases, insufficient intervention research has been carried out into the effects of additional vitamin D on this risk. Large-scale intervention research is currently being carried out on this association. The outcome of this research may possibly give rise to a new evaluation of the dietary reference values for vitamin D in the future.

This means that the effects of vitamin D on bone health play a key role when setting these values. One indicator for bone health is the level of the major natural vitamin D metabolite in the serum, or the serum 25-hydroxyvitamin D level (serum 25OHD level), expressed in nanomoles (nmol) per litre*.

The Committee subsequently uses the dietary reference values as a basis to check whether there are any groups at increased risk of vitamin D deficiency, that would benefit from vitamin D supplementation**. The risk is related to age, sunlight exposure and complexion.

The Committee advises young children and elderly persons to take vitamin D supplements because it has been convincingly proven that this protects them against rachitis or bone fractures. For some other groups, the evidence is

* 1 nmol per litre 25OHD is equivalent to 0.40 nanograms per millilitre.

** The basic principle governing recommendations for supplementation is that there must be a sufficient intake of calcium, which means that this intake complies with the dietary reference value for calcium. Good bone health depends on a large number of different factors such as e.g. age, physical activity and calcium intake. These recommendations for supplementation are valid all year round.

probable that vitamin D supplements improve bone density or it is plausible that vitamin D helps maintain good health. In such cases, the Committee advises people to take vitamin D supplements to be on the safe side. The groups to which this applies can decide themselves whether or not they wish to take supplements. It is clear in any case that an extra 10 to 20 micrograms of vitamin D a day will not have any harmful effects.

When drawing up recommendations on supplementation, the Committee differentiates, wherever relevant, between persons who have been sufficiently exposed to sunlight and those who have not. Sufficient exposure to sunlight means a maximum exposure of 15 to 30 minutes* to the sun at its highest point (between 11:00 and 15:00 hours), with the head and hands exposed while performing everyday activities. Less time is required if more of the body is exposed, and only a few minutes are required when sunbathing in the bright summer sun. However, it is necessary to follow the Dutch Cancer Society's recommendations for the prevention of skin cancer. These recommendations state that anyone who spends regular amounts of time outdoors should protect their skin against the sun. The only people who benefit from 15 minutes' unprotected exposure to the midday sun with respect to vitamin D synthesis are those who do not normally spend a great deal of time outdoors. It is not advisable to allow children unprotected exposure to the midday sun, since their skin is delicate and there is a risk of skin cancer. Nor is exposure to the midday sun advisable for long periods of time, since this only results in small amounts of extra vitamin D being synthesised while causing additional damage such as e.g. skin ageing and skin cancer.

The extent to which people synthesise vitamin D by exposure to sunlight varies according to the skin type. People with dark skin are less sensitive to ultraviolet radiation and synthesise less vitamin D during everyday exposure to the sun than people with fair skin. Since a healthy diet does not contain sufficient vitamin D to compensate for the smaller amounts synthesised from sunlight, people who do not spend enough time outdoors or who have a dark skin should take vitamin D supplements.

* The 30-minute period is in line with the *Nederlandse Norm Gezond Bewegen* (the Dutch standard for healthy physical activity) for adults.

Dietary reference values and recommendations on supplementation for each group

Young children

Research has shown that supplementing young children's daily vitamin D intake by 7.5 to 10 micrograms reduces the risk of rachitis. These findings apply to children aged up to 1 year and young children with dark skin. The intervention research did not examine whether this would also apply to fair-skinned children aged between 1 and 4 who enjoy sufficient exposure to sunlight. However, hardly any cases of rachitis have been diagnosed in the Netherlands and other European countries since the introduction of recommendations for supplementation in these countries.

The further the serum 25OHD level drops below 30 nmol per litre, the greater the risk of rachitis. Since a daily vitamin D intake of 10 micrograms appears to be sufficient to guarantee that the serum 25OHD level remains above this figure with respect to this group, the Committee has set the daily requirement for children aged up to 4 at 10 micrograms. Incidentally, the Committee is assuming that these children have a sufficient calcium intake, since calcium is also necessary for healthy bones and teeth.

However, by no means all young children enjoy a diet containing sufficient vitamin D. Since the general recommendation is to make sure that young children are properly protected against the sun, the Committee takes the view that all children aged between 0 and 4 require an additional 10 micrograms of vitamin D daily.

Persons aged 70 and over

Research has resulted in convincing indications that elderly persons aged 70 and over require an additional daily vitamin D supplement of 10 to 20 micrograms in order to reduce the risk of bone fractures. It is also likely that this additional dose of vitamin D can reduce the risk of falling for fragile elderly persons. This intake level corresponds to a target value* of at least 50 nmol per litre for the serum 25OHD level. The Committee has set the daily requirement at 20 micrograms in order to ensure that (almost) the entire group of persons aged 70 and over

* The target value for the serum 25OHD level is the value above which (almost) everyone in the Netherlands has a sufficient supply.

achieves this target value. The importance of sufficient vitamin D intake for this age group should not be underestimated. The amounts of vitamin D that persons in this age group obtain from sunlight and from their diet vary considerably for each individual throughout the year. For example, fair-skinned persons aged 70 and over who are sufficiently exposed to sunlight might require a daily supplement of 10 micrograms. Nevertheless, the Committee advises all persons aged 70 and over to take a daily supplement of 20 micrograms of vitamin D in order to simplify matters.

Persons aged between 4 and 70, including lactating women

There are insufficient indications to demonstrate that all children, adolescents and adults aged between 4 and 70 require additional vitamin D for health reasons. Due to the lack of concrete health results, the Committee maintains a target value of at least 30 nmol per litre for the serum 25OHD level all year round for this age group. This is derived from the target value for young children, since a higher target value (as applicable for elderly persons) does not seem to be necessary for this group because there are no convincing indications that it would result in an improved state of health. On the basis of the target value of at least 30 nmol per litre, and the fact that there are insufficient convincing indications to show that all persons in this age group require additional vitamin D, the Committee has set the daily vitamin D requirement for children, adolescents and adults aged between 4 and 70 at 10 micrograms. Since breast milk contains very little vitamin D, the vitamin D requirement for lactating women seems to show hardly any increase.

Fair-skinned children, adolescents and adults who are sufficiently exposed to sunlight and who enjoy a healthy and varied diet (including low-fat margarine, margarine and cooking fats and oils) do not require additional vitamin D. It is estimated that they obtain approximately two-thirds of their vitamin D requirement from exposure to sunlight and one-third from their diet. However, there are certain subgroups within this age group who might well benefit from additional vitamin D.

- People who have little or no exposure to sunlight
  Children, adolescents and adults who have hardly any daily exposure to the sun at its highest point, or who avoid exposure to sunlight or wear concealing clothes, may develop a vitamin D deficiency. It is also likely that additional vitamin D improves bone density in children and adolescents with a low serum 25OHD level. For this reason, the Committee advises this group to take an additional 10 micrograms of vitamin D daily.

- Dark-skinned people
  It is probable that dark-skinned children, adolescents and adults also require an additional 10 micrograms of vitamin D daily. This is because dark-skinned people synthesise less vitamin D than fair-skinned people in the event of equal daily exposure to sunlight. The Committee recommends this just to be on the safe side, on the assumption that dark-skinned people's vitamin D requirements are the same as those of fair-skinned people; there is insufficient evidence available to allow a clear conclusion in this respect.
- Women aged between 50 and 70
  We explained above why women aged between 50 and 70 who are dark-skinned or who spend insufficient time outdoors are advised to take additional vitamin D. It is not yet completely clear whether this also applies to other women in this age group. Insufficient research has been carried out on the effects of vitamin D and calcium supplements on women aged between 50 and 65-70 with respect to the risk of bone fractures. However, it is likely that additional vitamin D can help to combat loss of bone density in members of this group. For this reason, the Committee recommends an additional 10 micrograms of vitamin D daily, regardless of skin colour and the amount of time spent outdoors; this is also in order to be on the safe side.

Pregnant women

The recommendation to take additional vitamin D with respect to dark-skinned women or women who spend insufficient time outdoors similarly applies if these women are pregnant. It is still not quite clear whether other pregnant women would also benefit from additional vitamin D. Since pregnant women do not seem to have an increased need for vitamin D, the value for such women is the same as for other women in their age group, i.e. 10 micrograms daily. However, it is very important that pregnant women's vitamin D supply is sufficient, since a serious vitamin D deficiency not only has an adverse effect on the mother, but it may also have serious adverse effects on the newborn baby. For instance, cases are known of epileptic fits in newborn babies, and intervention research seems to indicate that additional vitamin D reduces the risk of babies with a low birth weight (< 2500 grams). In particular, pregnant women with dark skin or those who are not sufficiently exposed to sunlight are more at risk of developing a vitamin D deficiency. However, about 10% of fair-skinned pregnant women also suffer from a vitamin D deficiency. For this reason, the Committee takes the view that all pregnant women should be advised to take an additional 10 micrograms of vitamin D daily, just to be on the safe side. It is probably

important to start taking vitamin D supplements prior to pregnancy, since bone development in the foetus commences during the first three months of pregnancy.

Overview of dietary reference values and recommendations on supplementation for each group

Table Daily vitamin D requirements and the appropriate recommendations on supplementation (in micrograms per day).

Group	Criterion	Daily requirement [a]	Level of supplementation	
			Fair skin and sufficient exposure to sunlight [b]	Fair skin and insufficient exposure to sunlight, or dark skin
Age 0 to 4	Risk of rachitis and serum 25OHD level > 30 nmol/l	10	10	10
Age 4 to 50 (women) and age up to 70 (men)	Serum 25OHD level > 30 nmol/l and total supply	10 [c]	0	10
Age 50-70 (women)	Serum 25OHD level > 30 nmol/l and total supply	10	10 [d]	10 [d]
Age 70 and over	Risk of bone fractures and serum 25OHD level > 50 nmol/l	20 [e]	20 [d]	20
Pregnant women	Serum 25OHD level > 30 nmol/l	10	10	10

a Insufficient exposure to sunlight is defined as less than 15 to 30 minutes' daily exposure to the sun at its highest point (between 11:00 and 15:00 hours), with the head and hands exposed while performing everyday activities. Children and adults aged between 4 and 50 (women) and 70 (men) who spend sufficient time outdoors obtain - on average - approximately two-thirds of their vitamin D requirement from exposing their skin to sunlight and one-third from their diet during the entire year.

b When exposing the skin to sunlight, it is necessary to follow the Dutch Cancer Society's recommendations. These recommendations advise against allowing children unprotected exposure to the midday sun, since their skin is delicate and there is a risk of skin cancer.

c This is a daily increase from 5 to 10 micrograms of vitamin D for persons aged between 4 and 50 compared to the dietary reference values drawn up in 2000. The increase is due to new data on the relationship between vitamin D intake and the serum 25OHD level, and on the contribution made by sunlight to vitamin D intake, which has been published since 2000.

d This advisory report has been simplified in comparison with the previous report published in 2008 for reasons of communication.

e This is a daily increase from 15 to 20 micrograms of vitamin D compared to the dietary reference values drawn up in 2000. The increase is due to new data on the relationship between vitamin D intake and the serum 25OHD level, which has been published since 2000.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Een nieuwe evaluatie

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft in overleg met de Gezondheidsraad in 2011 de prioriteit gelegd bij het evalueren van voedingsnormen voor vitamine D. Aan die wens is gehoor gegeven. Het resultaat is dit advies.

De Nederlandse voedingsnormen voor vitamine D stammen uit 2000.[1] In 2008 heeft de Gezondheidsraad daarnaast een advies uitgebracht over hoe Nederlanders in hun vitamine D-behoefte kunnen voorzien door het gebruik van een vitamine D-supplement. Het opnieuw evalueren van de voedingsnormen viel echter buiten het bestek van dit zogeheten suppletieadvies. Wel werd geconcludeerd dat de voedingsnormen uit 2000 voor bepaalde groepen mogelijk aan de lage kant waren.[2]

In dit advies leidt een commissie van deskundigen daarom op basis van de huidige stand van wetenschap nieuwe voedingsnormen voor vitamine D af, en gaat zij in op de consequenties hiervan voor het eerder gegeven suppletieadvies.

De samenstelling van de commissie staat in bijlage A. Het advies is getoetst door een aantal vaste colleges van deskundigen binnen de Gezondheidsraad: de beraadsgroep Geneeskunde en de beraadsgroep Voeding. Ook is het advies voorgelegd aan vier leden van de beraadsgroep Gezondheid en omgeving, die eerder lid zijn geweest van de voormalige beraadsgroep Straling. Daarnaast heeft een aantal organisaties op verzoek schriftelijk inhoudelijk commentaar geleverd (bij-

lage B). Hun commentaar en de reactie erop van de commissie is te vinden op de website van de Gezondheidsraad. Omdat veel organisaties ongevraagd ook commentaar leverden op de implementatie van het advies, gaat de commissie hier in bijlage C kort op in.

Vitamine D

Vitamine D komt van nature beperkt in de voeding voor. Maar onze huid kan deze stof in de Nederlandse situatie van maart tot november ook zelf maken onder invloed van zonlicht (ultraviolette straling). Strikt genomen is er dan geen sprake van een vitamine, maar omdat de term ook in dit geval gangbaar is hanteren we die hier toch. De hoeveelheid vitamine D die zo wordt gevormd is niet alleen afhankelijk van het tijdstip en de mate van blootstelling aan zonlicht, maar ook van de huidskleur: in een donkere huid wordt onder alledaagse omstandigheden bij dezelfde blootstelling minder vitamine D geproduceerd dan in een lichte huid. Vitamine D speelt een rol bij de mineralisatie van botten. Ernstig gebrek leidt bij kinderen en ouderen tot zwakke en pijnlijke botten. Tevens kan ernstig vitamine D-gebrek spierzwakte en spierkrampen veroorzaken. Om de vitamine D-status te bepalen wordt het zogenoemde serum 25OHD-gehalte gemeten: dat gehalte is het resultaat van zowel de inname van vitamine D uit voeding en supplementen als de aanmaak van vitamine D onder invloed van ultraviolette straling.[2-4]

1.2 Bepalen van voedingsnormen

Voedingsnormen beschrijven de behoefte aan een voedingsstof en de veilige bovengrens van inname. Eerst geven we hier informatie over het afleiden van voedingsnormen in het algemeen. Een uitgebreide beschrijving is opgenomen in bijlage D. In paragraaf 1.3 gaat het over de werkwijze die specifiek voor dit advies gevolgd is.

De ‘behoefte aan een voedingsstof’ van een persoon is de inname die minimaal nodig is om deficiëntieverschijnselen te voorkomen, waarbij tevens de kans op het ontstaan van chronische ziekten – voor zover door de betreffende voedingsstof beïnvloed – minimaal is. Bij vitamine D gaat het in wezen om het niveau van vitamine D-voorziening, dat wordt bepaald door zowel de inname als productie in de huid. Omdat in dit advies de normen bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht gelden, wordt hier over het benodigde niveau van inname

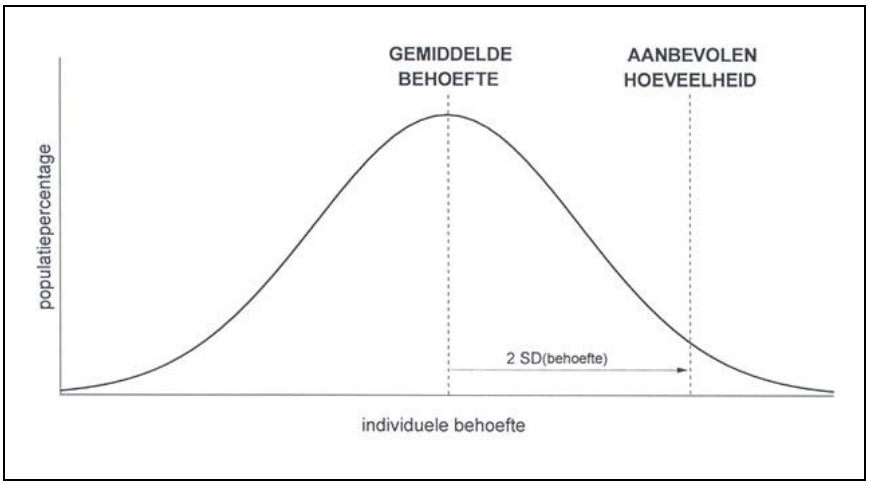
gesproken. Onder onvoldoende zonlichtblootstelling wordt verstaan dat men dagelijks minder dan 15 tot 30 minuten buiten komt bij alledaagse activiteiten en een hoog staande zon (tussen 11.00 en 15.00 uur) met hoofd en handen ontbloot.

Als in een populatie de behoefte aan een voedingsstof normaal verdeeld is, dan geldt dat met een inname die gelijk is aan de 'gemiddelde behoefte' de helft van de populatie wel en de andere helft niet is voorzien.

Het vaststellen van de 'aanbevolen hoeveelheid' is alleen mogelijk als er voldoende gegevens zijn om een gemiddelde behoefte te schatten. Wanneer de behoefte normaal verdeeld is en we ook weten binnen welke marges de verschillen tussen mensen kunnen vallen (de tussenpersoonsvariatie), dan wordt de aanbevolen hoeveelheid vastgesteld op de gemiddelde behoefte plus twee keer de standaarddeviatie van die behoefte. Dit niveau van inname is voldoende voor vrijwel alle mensen in die populatie (figuur 1).

In de praktijk is de tussenpersoonsvariatie in behoefte echter bijna nooit bekend. In dat geval wordt veelal een variatiecoëfficiënt van 10 tot 20% gebruikt. Afhankelijk van de keuze, bedraagt de aanbevolen hoeveelheid dan 1,2 tot 1,4 keer de gemiddelde behoefte.

Als de gemiddelde behoefte en daarmee de aanbevolen hoeveelheid niet te bepalen zijn, wordt een 'adequate inname' vastgesteld; ook deze voorziet in de behoefte van vrijwel de hele bevolking. De adequate inname zal veelal hoger zijn dan de aanbevolen hoeveelheid, wanneer deze vast te stellen zou zijn.[5] Bij de Nederlandse voedingsnormen voor vitamine D uit 2000 is de voedingsnorm een adequate inname.[1]



Figuur 1 Gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid als de behoefte normaal verdeeld is.

Ten slotte omvatten voedingsnormen 'aanvaardbare bovengrenzen van inname': de hoogste niveaus van inname waarbij geen schadelijke effecten waargenomen of te verwachten zijn volgens de momenteel beschikbare gegevens. Het wenselijke niveau van inname is echter de aanbevolen hoeveelheid of adequate inname en niet de aanvaardbare bovengrens van inname.[5]

De voedingsnormen zijn te beschouwen als een screeningsinstrument. Ook wanneer de gemiddelde inname lager ligt dan de gemiddelde behoefte, aanbevolen hoeveelheid of adequate inname, is nog niet met zekerheid te zeggen of dit een probleem vormt. Hiervoor zijn gegevens over de voedingsstatus en eventuele gezondheidseffecten nodig.[6] De indicator voor de voedingsstatus voor vitamine D is het serum 25OHD-gehalte.[1,7]

De voedingsnormen zijn bedoeld om vitamine D-tekort te voorkomen. De voedingsnormen zijn niet opgesteld voor de behandeling van een vitamine D-tekort. Verder gelden ze voor schijnbaar gezonde mensen. Met het ouder worden kunnen orgaanfuncties afnemen, zoals de nierfunctie. Omdat onderzoek naar gezondheidseffecten van vitamine D ondermeer bij kwetsbare ouderen is uitgevoerd, gaat de commissie er vanuit dat de voedingsnormen ook gelden bij ouderen met een verminderde nierfunctie. Voor bepaalde patiëntengroepen, zoals nierpatiënten en patiënten met een gestoorde vetabsorptie, kan de behoefte aan vitamine D anders liggen. Dit geldt eveneens bij gebruik van sommige geneesmiddelen. Voorbeelden zijn bepaalde medicijnen tegen epileptische aanvallen (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne en fenobarbital), die het immuunsysteem onderdrukken (corticosteroïden) of vocht afdrijven (thiazides) (bijlage E).[7,8]

1.3 Werkwijze in dit advies

1.3.1 Relatie met eerdere adviezen

Bij de afleiding van de Nederlandse voedingsnormen voor vitamine D staan drie eerdere adviezen over vitamine D centraal: het Nederlandse voedingsnormenadvies uit 2000, het Nederlandse suppletieadvies uit 2008 en het Amerikaanse voedingsnormenadvies uit 2010.[1,2,7]

De overeenkomst tussen de adviezen is dat ze alle drie het serum 25OHD-gehalte als maat voor de botgezondheid hanteren. Onder botgezondheid wordt in alle drie de adviezen het risico op rachitis, de botdichtheid en het risico op fracturen verstaan. In het Nederlandse suppletieadvies is hierbij ook het risico op vallen betrokken.

Met dit serum 25OHD-gehalte als maat zijn in deze eerdere adviezen voedingsnormen of suppletieadviezen afgeleid. De verschillen tussen de adviezen worden hieronder toegelicht.

Bij de afleiding van de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte verschilt de mate waarin rekening wordt gehouden met het niveau van bewijskracht voor de verschillende verbanden tussen het serum 25OHD-gehalte en de botgezondheid. In hoofdstuk 3.4 komt dit verder aan de orde.[1,2,7]

Ook de manieren waarop de eerdere voedingsnormen en de Nederlandse suppletieadviezen voor vitamine D zijn afgeleid verschillen enigszins. Voor het serum 25OHD-gehalte is in het voedingsnormenadvies één streefwaarde gebruikt en in het suppletieadvies twee afhankelijk van de leeftijd. Bij het afleiden van het eerdere suppletieadvies is meer waarde toegekend aan de aan- of afwezigheid van gezondheidseffecten dan bij het afleiden van de voedingsnormen.[1,2]

Bij de afleiding van Amerikaanse voedingsnormen voor vitamine D in 2010 zijn twee verschillende streefwaardes van het serum 25OHD-gehalte als maatstaf voor de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid beschouwd. Vervolgens zijn schattingen gemaakt van de gemiddelde inname die nodig is om de streefwaarde te halen, waarbij de bovengrens van de schattingen is aangehouden.[7] Hier heeft de commissie bezwaar tegen de gehanteerde methode, omdat de begrippen ‘gemiddelde behoefte’ en ‘aanbevolen hoeveelheid’ zijn toegepast op het serum 25OHD-gehalte in plaats van op de vitamine D-inname.

Er zijn in andere landen ook voedingsnormen voor vitamine D vastgesteld, zoals in Scandinavië in 2004, in Australië en Nieuw-Zeeland in 2005* en in België in 2009 (bijlage F).[13-15] Omdat de afleiding bij deze voedingsnormen op hoofdlijnen vergelijkbaar is met die van de Nederlandse voedingsnormen uit 2000, zullen deze in het advies buiten beschouwing blijven. De nieuwe voedingsnormen voor vitamine D die in 2012 in Duitstalige landen zijn vastgesteld, kwamen te laat beschikbaar om bij dit advies te betrekken.[16]

Verder zijn er richtlijnen opgesteld voor de evaluatie, behandeling en preventie van een vitamine D-tekort in de klinische praktijk door de Amerikaanse *Endocrine Society.* Voor personen zonder een vitamine D-tekort – in de bewuste richtlijnen gedefinieerd als een serum 25OHD-gehalte boven de 50 nmol per liter** – gelden de normen uit het Amerikaanse voedingsnormenadvies uit 2010.

---

* Bij de Australische voedingsnormen zijn ook eerdere voedingsnormenadviezen betrokken uit bijvoorbeeld Amerika en Canada[9], Groot-Brittannië[10], Duitstalige landen[11] en organisaties als de Wereldgezondheidsorganisatie van de Verenigde Naties[12].

** 1 nmol per liter 25OHD komt overeen met 0,40 nanogram per milliliter.

Voor personen met een vitamine D-tekort zijn hogere aanbevolen hoeveelheden en aanvaardbare bovengrenzen van inname afgeleid. Omdat deze laatste normen veelal gebaseerd zijn op een zwakkere bewijsvoering dan de Amerikaanse voedingsnormen, geven de richtlijnen aan dat deze moeten worden bezien als suggesties voor de behandeling van patiënten.[8,17] Dit is dan ook de reden dat deze richtlijnen niet zijn betrokken bij dit advies.

1.3.2 *Kiezen van een indicator voor nieuwe normen*

De commissie hanteert dezelfde werkwijze als in het suppletieadvies uit 2008 voor het selecteren van een indicator en het vaststellen van een streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte. De werkwijze waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen overtuigende, aannemelijke en onvoldoende aanwijzingen voor gezondheidseffecten staat in bijlage G beschreven. Het gaat hierbij specifiek om het beoordelen van effecten van de vitamine D-inname op het ziekterisico en verbanden tussen vitamine D-inname of serum 25OHD-gehalte met deze uitkomsten.[2]

Verder maakt de commissie vooral gebruik van systematische overzichtsartikelen, zo nodig aangevuld met meer recente gegevens uit gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het systematische overzichtsrapport van Chung en collega´s over vitamine D en gezondheid vormt hierbij een belangrijke bron.[18] Omdat deze de literatuur samenvat tot april 2009, heeft de commissie vanaf deze datum aanvullende literatuur gezocht. Bijlage H bevat informatie over de zoekstrategieën die hiervoor in PubMed zijn uitgevoerd.

1.3.3 *Bepalen welke factoren van invloed zijn op de behoefte*

Na het vaststellen van de indicator voor de voedingsnormen, volgt de bepaling van factoren die van invloed zijn op de behoefte. Centraal hierbij staat de vraag of de commissie de mogelijke invloeden moet meewegen bij het afleiden van voedingsnormen en/of suppletieadviezen. Ook hierbij heeft de commissie gebruik gemaakt van de systematische werkwijze bij het suppletieadvies uit 2008. [2]

1.3.4 *Afleiden van de nieuwe normen*

Na de selectie van de indicatoren voor de voedingsnormen leidt de commissie de voedingsnormen af op basis van de relaties tussen de inname en botgezondheid in termen van risico op rachitis en risico op botbreuken en tussen de inname en het serum 25OHD-gehalte bij een onvoldoende blootstelling aan zonlicht.

1.3.5 *Betekenis voor de praktijk*

Bij het afleiden van de voedingsnormen voor de vitamine D is uitgegaan van een onvoldoende zonlichtblootstelling, waardoor de aanmaak van vitamine D in de huid te laag is om samen met de vitamine D-inname uit de gebruikelijke voeding in de vitamine D-behoefte te voorzien. In de praktijk zullen mensen blootstaan aan wisselende hoeveelheden zonlicht. De commissie gaat in dit advies in op zonlichtblootstelling en op de rol van de gebruikelijke voeding, verrijkte voedingsmiddelen en supplementen om in de vitamine D behoefte te voorzien. Ook komen de risicogroepen aan de orde. Hierbij evalueert zij het suppletieadvies voor risicogroepen uit 2008 en scherpt dit aan met betrekking tot de bewijskracht: zij geeft expliciet aan welke suppletieadviezen in lijn met de voedingsnormen op aannemelijke of overtuigende aanwijzingen voor gezondheidseffecten zijn gebaseerd en welke een minder sterke bewijsvoering ten grondslag hebben. Hieronder worden bijvoorbeeld effecten op de botdichtheid verstaan, maar ook gevalsbeschrijvingen.

1.3.6 *Geen evaluatie van aanvaardbare bovengrenzen*

De Nederlandse overheid hanteert voor haar wetgeving Europese aanvaardbare bovengrenzen van inname en heeft daarom geen behoefte aan aparte Nederlandse aanvaardbare bovengrenzen. De Europese Voedselveiligheid Autoriteit EFSA heeft midden 2012 nieuwe aanvaardbare bovengrenzen voor vitamine D vastgesteld.[19]

1.4 Opzet van het advies

In hoofdstuk 2 wordt algemene informatie gegeven over vitamine D. Hoofdstuk 3 is gewijd aan de indicatoren voor de vitamine D-voorziening die aan de basis liggen van de afleiding van nieuwe voedingsnormen. In hoofdstuk 4 bespreekt de commissie de factoren die van invloed zijn op de behoefte. In hoofdstuk 5 vindt vervolgens de afleiding van de voedingsnormen plaats. Hoofdstuk 6 gaat in op de betekenis voor de praktijk, waarbij groepen met een verhoogd risico op een vitamine D-tekort aan de orde komen en mogelijke maatregelen. In hoofdstuk 7 staat ten slotte het complete overzicht van de nieuwe voedingsnormen en suppletieadviezen.

Hoofdstuk 2

Vitamine D

Dit hoofdstuk gaat in op de fysiologische rol van vitamine D en gevolgen van een tekort en een overdosis. Ook de verschillende bronnen van vitamine D worden besproken, met schattingen van de productie van vitamine D onder invloed van zonlicht en de gebruikelijke inname in Nederland. Ten slotte komen de voedingsnormen voor vitamine D aan de orde.

2.1 Soorten vitamine D en fysiologische rol

Vitamine D is een verzamelnaam voor steroïden waarvan de meeste dezelfde biologische activiteit hebben als het in vet oplosbare vitamine D_3 (cholecalciferol). In feite gaat het niet om een vitamine maar om een pro-hormoon. Vitamine D wordt namelijk niet alleen via de voeding verkregen, maar ook via productie door de huid, onder invloed van ultraviolette straling uit zonlicht of via de zonnebank. Toch is de term ‘vitamine D’ gangbaar. Ook in dit advies hanteren we deze term.

Een belangrijke functie van vitamine D is dat het de opname van calcium en fosfor uit de voeding stimuleert, en op die manier de mineralisatie van botten verbetert. De absorptie van calcium is echter niet helemaal afhankelijk van vitamine D. We onderscheiden twee processen in de darm: een van vitamine D afhankelijk proces en een niet van vitamine D afhankelijk proces. Bij een hoge calciuminname is de absorptie via dat laatste proces in absolute zin hoog en de

behoefte aan vitamine D gering. Deze vitamine D-behoefte is dus omgekeerd evenredig met de calciuminname.

Verder speelt vitamine D een rol bij andere processen in het lichaam, zoals de groei en ontwikkeling van cellen en het functioneren van spieren en het immuunsysteem.[1,2,7,20]

Vitamine D is dus een verzamelnaam waaronder diverse varianten vallen. In dit advies worden ze als volgt aangeduid:

- vitamine D_2, ergocalciferol, is een vorm die wordt aangemaakt onder invloed van ultraviolette straling in voedingsmiddelen, zoals bepaalde paddenstoelen en schimmels. De mens maakt deze vorm niet aan.
- vitamine D_3, cholecalciferol, komt in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong voor en wordt tevens door de huid geproduceerd. Dat laatste gebeurt als volgt: 7-dehydrocholesterol wordt onder invloed van ultraviolet licht omgezet in previtamine D_3, ofwel precholecalciferol, dat via isomerisatie onder invloed van warmte wordt omgezet in vitamine D_3.[1,2,7,20] Een meta-analyse concludeert dat vitamine D_3 bij hoge doseringen effectiever is in het verhogen van serum 25OHD-gehalte dan vitamine D_2. Bij lage doseringen was er een vergelijkbaar verschil, maar was dit niet significant.[21] Of de beide vormen ook verschillen in toxiciteit is onduidelijk. Op grond van dierexperimenteel onderzoek lijkt vitamine D_2 minder toxisch dan vitamine D_3.[22]
- 25-hydroxyvitamine D (25OHD), calcidiol, is de niet tot zeer gering actieve metaboliet van vitamine D die in de lever wordt geproduceerd uit vitamine D_2 of D_3. 25OHD is een goede indicator van de vitamine D-status. De halfwaardetijd is geschat op 10 tot 40 dagen.[23] Omdat serum en plasma 25OHD-gehaltes niet verschillen, wordt in het hele advies gesproken over het serum 25OHD-gehalte, ook wanneer het 25OHD-gehalte in plasma is bepaald.
- 1,25-dihydroxyvitamine D ($1,25(OH)_2D$), calcitriol, is de in de nieren en andere weefsels geproduceerde actieve metaboliet van vitamine D. Het $1,25(OH)_2D$ dat in de nieren wordt geproduceerd circuleert in het bloed en stimuleert de absorptie van calcium in de darm en zorgt ervoor dat voldoende calcium aanwezig is voor de mineralisatie van bot. Het $1,25(OH)_2D$ dat in andere weefsels wordt geproduceerd lijkt van belang voor de ontwikkeling en groei van cellen en de immuunfunctie.[1,2,7,20] $1,25(OH)_2D$ is geen geschikte indicator voor de vitamine D-status, omdat het een halfwaardetijd heeft van enkele uren, de vorming ervan niet direct wordt gereguleerd door de inname van vitamine D en zelfs bij een ernstig vitamine D-tekort het serum $1,25(OH)_2D$ gehalte normaal of zelfs verhoogd kan zijn.[7]

2.2 Gevolgen van een tekort en een overdosis

Een gebrek aan vitamine D ontstaat door onvoldoende blootstelling aan ultraviolette straling in combinatie met een te lage inname. Ernstig vitamine D-gebrek leidt bij kinderen tot rachitis (Engelse ziekte) en bij volwassenen tot osteomalacie. Bij deze aandoeningen is het bot zwak en pijnlijk, omdat de nieuwgevormde botmatrix (osteoïd) niet gemineraliseerd wordt. Gebrek aan vitamine D kan via secundaire hyperparathyreoïdie (een te snelle werking van de bijschildklier) ook verlies van botmassa en osteoporose veroorzaken. Dit is vooral bij ouderen het geval. Tevens kan ernstig vitamine D-gebrek spierzwakte en spierkrampen veroorzaken.[1,2]

Een eventueel teveel aan vitamine D kan niet ontstaan door blootstelling aan ultraviolette straling, maar wel door een te hoge inname. Langdurige blootstelling aan ultraviolette straling veroorzaakt geen vitamine D-vergiftiging, omdat zowel de previtamine D_3 als vitamine D_3 dan wordt omgezet in inactieve sterolen.

Een zeer hoge vitamine D-inname kan daarentegen wel toxische verschijnselen veroorzaken. Een overdosis leidt in eerste instantie tot een te hoog calciumgehalte in de urine, wat gepaard gaat met een verhoogd risico op nierstenen. In tweede instantie ontstaat een te hoog calciumgehalte in het bloed (serum calciumgehalte > 2,60 mmol/l). Zodra de nieren onvoldoende van dit te veel aan calcium kunnen uitscheiden, treden symptomen van overdosis op, zoals anorexie, zwakte, vermoeidheid, desoriëntatie, overgeven en constipatie. Op de lange termijn kan overmatige calciumafzetting in zachte weefsels optreden, met name in de nieren (nefrocalcinose) en urinewegen, vaatwanden, spieren en pezen.[2,22] Het hoogste niveau van inname waarbij deze effecten niet zijn waargenomen is 250 microgram per dag*.[7]

Het is niet helemaal duidelijk of er nog andere nadelige effecten zijn dan het te hoge calciumgehalte van het bloed. Een zeer hoge, jaarlijkse dosis vitamine D, van 7.500 microgram intramusculair of 12.500 microgram oraal, leidde in twee interventieonderzoeken tot een verhoogd risico op vallen en botbreuken.[24,25] De commissie concludeert hieruit dat een zeer hoge, jaarlijkse dosis vitamine D niet effectief is voor de preventie van vallen of botbreuken en mogelijk ongewenste effecten kan hebben.

* 1 microgram vitamine D komt overeen met 40 internationale eenheden.

2.3 Bronnen van vitamine D

Vitamine D kan op twee manieren worden verkregen, via de huid onder invloed van zonlicht en via de voeding. Doorgaans de belangrijkste bron van vitamine D is de productie van vitamine D in de huid onder invloed van ultraviolette straling, met name die met een golflengte tussen de 290 en 320 nanometer, uit zonlicht of via de zonnebank. Onder invloed van deze straling wordt 7-dehydrocholesterol omgezet in previtamine D_3, die vervolgens spontaan isomeriseert in vitamine D_3.

Zonlichtblootstelling vormt in Nederland van maart tot november een zeer belangrijke bron van vitamine D. Een eenvoudige geheugensteun hierbij is dat voornamelijk wanneer iemands schaduw korter is dan zijn of haar lengte, er bij zonlichtblootstelling vitamine D-productie in de huid plaatsvindt.[3] In eerdere Nederlandse adviezen is 'voldoende zonlichtblootstelling' of 'voldoende buitenkomen' gedefinieerd als dagelijks 15 minuten buitenkomen met hoofd en handen ontbloot.[1,2] Van november tot maart bevat het zonlicht in Nederland (gelegen op de 52ste breedtegraad) onvoldoende ultraviolette straling met de juiste golflengte voor een vitamine D-productie van enige betekenis.[2,3,26]

Voedingsmiddelen die van nature vitamine D bevatten zijn voornamelijk van dierlijke oorsprong. Zo is vette vis rijk aan vitamine D. Verder bevatten ei, lever, vlees en melkproducten beperkte hoeveelheden. Ook wordt vitamine D in Nederland toegevoegd aan margarine, halvarine en bak- en braadproducten. Daarnaast geldt sinds 2007 een vrijstelling voor het toevoegen aan voedingsmiddelen van maximaal 4,5 microgram vitamine D per 100 kcal.[2,27]

2.4 Factoren van invloed op de vitamine D-productie in de huid

De vitamine D-productie in de huid is in verband gebracht met leeftijd, huidskleur, gebruik van anti-zonnebrandmiddelen en zonmijdend gedrag. Bij gelijke zonlichtblootstelling maakt een oudere huid minder vitamine D aan dan een jonge huid.[28] Omdat de huid echter een overcapaciteit heeft wat betreft de vitamine D-productie, lijkt het negatieve effect van de oudere huid veel kleiner dan eerder verondersteld. Zo was bij oudere verpleeghuisbewoners suppletie met 10 microgram vitamine D per dag even effectief in het verhogen van het serum 25OHD-gehalte als bestraling met kunstmatig ultraviolet B-licht.[29]

Wel weten we dat er etnische verschillen zijn waarbij mensen met een donkere huidskleur een langere blootstellingstijd nodig hebben om een vergelijkbare vitamine D-productie te behalen als mensen met een lichte huidskleur. Een veelgebruikte indeling van huidskleur is de indeling van Fitzpatrick.[30] De commissie

spreekt in dit advies van een lichte huidskleur bij huidtypes I tot en met III en van een donkere huidskleur bij huidtypes IV tot en met VI (tabel 1).

Na een winter, als de huid lange tijd niet blootgesteld is aan een hoog staande zon, zal het verschil in vitamine D-productie minder groot zijn tussen iemand met een lichte en met een donkere huid dan na de zomer, als de donkere huid sterk gebruind is.[4,7] Bij meer bewolkt weer (UV-index 4 tot 5) zijn misschien langere of frequentere blootstellingen nodig.[31,32] Blootstelling aan veel ultraviolette straling hangt echter ook samen met een verhoogd risico op alle vormen van huidkanker, waarvan sommige zeer gevaarlijk zijn (melanomen), en onderdrukking van het immuunsysteem, en het kan bijdragen aan veroudering van de huid en aan oogaandoeningen, zoals staar.[33]

Experimenteel onderzoek en onderzoek bij patiënten die zich speciaal moeten beschermen tegen zonlichtblootstelling wijzen uit dat voortdurend, strikt gebruik van antizonnebrandmiddelen de aanmaak van vitamine D in de huid kan verminderen.[34,35] Het gebruik van antizonnebrandmiddelen lijkt in de praktijk echter geen duidelijke invloed te hebben op de vitamine D status, en niet te leiden tot een vitamine D-tekort.[7,34-36] Dit heeft waarschijnlijk te maken met het beperkte gebruik, uitsluitend bij langdurig zonlichtblootstelling, en met zaken als het onvoldoende, onvoldoende vaak of op de verkeerde manier aanbrengen van de antizonnebrandmiddelen.[7,35,36] Dat neemt niet weg dat mensen die zich weinig aan zonlicht blootstellen een verhoogd risico lopen op een vitamine D-tekort.[2]

Tabel 1 Karakterisering van gevoeligheid van de huid voor ultraviolette straling (UV).[3,30]

Huidtype	Huid/oog/haar/kleur	UV-gevoeligheid	Huidreactie op UV- blootstelling	Minimale erytheem-bestralingsdosis (MED[a]) (Jxm^{-2})	HCF [b]
Type I	Blank, lichte huid, sproeten, blauwe ogen, blond of rood haar	Zeer gevoelig	Niet bruinend en zeer snel verbrandend	200	0,8
Type II	Blank, lichte huid, sproeten, blauwe of groene ogen, blond of rood haar	Zeer gevoelig	Bruint moeilijk, meestal makkelijk verbrandend	250	1,0
Type III	Blank met donkere huid, Aziatisch met lichte huid	Gevoelig	Verbrandt met mate, bruint geleidelijk	300	1,2
Type IV	Zuid-Europees, Aziatisch	Matig gevoelig	Bruint altijd, verbrandt zelden	450	1,8
Type V	Midden-Oosten, Latijns, negroëde met licht gekleurde huid, Indiaas	Minimaal gevoelig	Bruint heel gemakkelijk, verbrandt zeer zelden, donkere huidskleur	600	2,4
Type VI	Negroïde met donker gekleurde huid	Ongevoelig	Verbrandt nooit, zeer donkere huidskleur	1.000	4,0

a MED erytheemeffectieve bestralingsdosis die leidt tot minimale roodheid bij ongewende huid. (ontleend aan [37]).

b HCF correctiefactor voor de huidgevoeligheid: met deze factor dient de blootstellingstijd te worden vermenigvuldigd om bij iemand met eenzelfde vitamine D productie te verkrijgen als bij een iemand met huidtype II onder dezelfde bestralingsomstandigheden.

2.5 Schatting van de vitamine D-productie in de huid

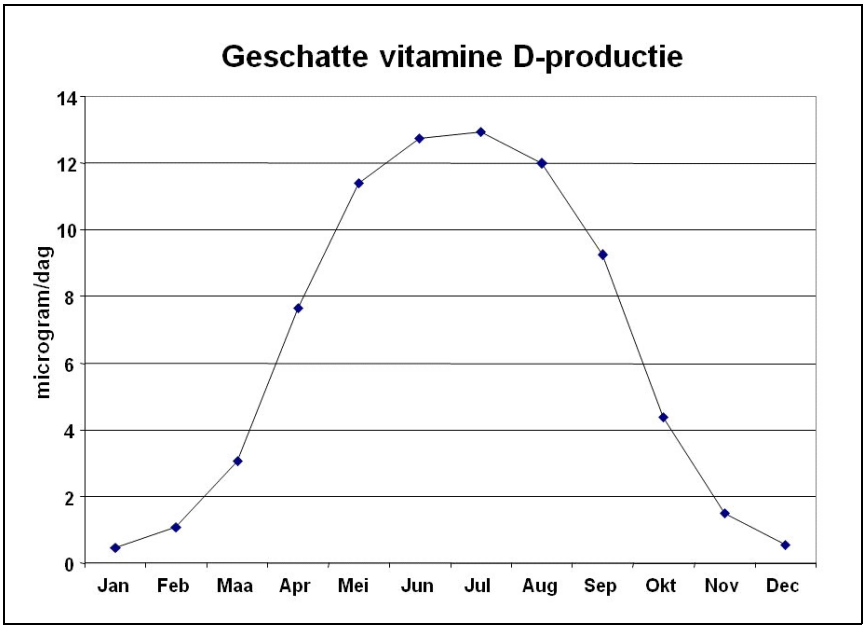
De vitamine D-productie in de huid onder invloed van zonlichtblootstelling is slechts globaal te schatten. Naast betere fysiologische kennis over vitamine D-productie en metabolisme, zouden voor een precieze bepaling gegevens vereist zijn over de wijze waarop en de omstandigheden waaronder de huid wordt blootgesteld (oriëntatie, afscherming door kleding of antizonnebrandmiddelen), de mate van gewenning van de huid en de huidskleur. Verder zou je moeten weten onder welke atmosferische en lokale omstandigheden de blootstelling plaatsvindt, waarbij de zonnehoogte, de mate waarin zon en hemel vrij zichtbaar zijn en de atmosferische omstandigheden (bewolking, ozonlaagdikte, aerosolen) een rol spelen.

In Nederland zijn nauwelijks gegevens bekend over de persoonlijke blootstelling aan ultraviolette straling. Metingen dateren van begin jaren tachtig, en een systematisch onderzoek ontbreekt. In het rapport van de Signaleringscommissie Kanker van de KWF Kankerbestrijding, getiteld *De relatie tussen kanker, zonnestraling en vitamine D*, zijn blootstellingsschattingen gemaakt op basis van buitenlands onderzoek en RIVM-gegevens over de ultraviolette instraling in Bilthoven.[3]

Op basis daarvan is globaal geschat dat de zonblootstelling in Nederland gemiddeld leidt tot een productie van circa 6 tot 7 microgram per dag. Deze gemiddelde dagproductie zal aanzienlijk hoger liggen in de zomerperiode en valt vrijwel geheel weg in de winterperiode. In figuur 2 is dat geïllustreerd middels het jaarverloop van de berekende vitamine D-productie in de huid bij een dagelijkse blootstellingstijd die berekend is op basis van het gedrag dat in tabel 2 is gespecificeerd.

Die tabel geeft op zijn beurt de geschatte blootstellingstijd weer die bij een hoge zonnestand (tussen 11.00 en 15.00 uur) nodig is om de jaargemiddelde dagproductie van 6 tot 7 microgram vitamine D te realiseren voor mensen met verschillende huidtypen en voor verschillende activiteiten en kledingswijzen.[3]

Bij de schattingen in tabel 2 is echter grote variatie tussen personen mogelijk. Uit de analyses die het RIVM voor het KWF Kankerbestrijding-rapport uitvoerde bleek dat de daar ingeschatte huidproductie 10 tot 30% lager uitviel dan een inschatting van huidproductie bij bloeddonoren op basis van seizoensvariaties in het serum 25OHD-gehalte. Het is goed mogelijk dat dit komt doordat in de zomer grotere huidgedeelten worden blootgesteld dan de destijds veronderstelde 10% van het totale huidoppervlak, of doordat er sprake is van een langere



Figuur 2 Geschatte vitamine D-productie in de huid in relatie tot het seizoen, bij een over het jaar gemiddelde dagproductie van 6 tot 7 microgram. De productie geldt voor elke blootstellingssituatie in tabel 2 in Nederland. Berekeningen door dr. H. Slaper (RIVM) op basis van gegevens uit: [3].

Tabel 2 Geschatte dagelijkse onbeschermde blootstellingstijd (minuten) voor huidproductie van 6 tot 7 microgram per dag (jaargemiddeld) in relatie tot huidtype (I t/m VI), blootgesteld huidgedeelte (fractie van oppervlak) en gedrag in Nederland. Berekeningen door dr. H. Slaper (RIVM) op basis van gegevens uit: [3].

	Huidtype					
Blootstellingsomstandigheden [a]	I	II	III	IV	V	VI
Alledaagse lunchactiviteit (wandelen, fietsen)				Minuten		
Gekleed; handen, hoofd, nek (10%)	26	32	38	58	77	128
Zomerkleding: handen, hoofd, nek, armen of benen (15%)	17	21	25	39	51	85
Badkledij, niet zonnebadend (50%)	5	6	8	12	15	26
In volle zon:						
Gekleed (10%)	13	16	19	29	38	64
Zomerkleding (15%)	8	10	13	19	26	43
Badkledij, zonnebadend (50%)	3	3	4	6	8	13

a Blootstelling rond hoogste zonnestand (11-15 uur), gemiddelde omstandigheden.

blootstellingsduur, of dat de vitamine D-productie in de huid efficiënter is danwerd aangenomen. Een combinatie van deze verklaringen is natuurlijk ook mogelijk.[3]

Brits onderzoek uit 2010 en 2011 wijst in dezelfde richting als de schattingen in tabel 2. Een regelmatige, kortdurende zonlichtblootstelling van een beperkte hoeveelheid onbeschermde huid tijdens lunchtijd blijkt te resulteren in een serum 25OHD-gehalte boven de 50 nmol per liter in mensen met een lichte huidskleur, en in een gehalte van gemiddeld 25 nmol per liter bij mensen met huidtype V.[31,38-40] De kortdurende blootstelling bestond in het observationele onderzoek uit ‘s zomers doordeweeks gemiddeld 9 minuten buitenkomen tijdens lunchtijd, en in het weekend 18 minuten, terwijl in het experimentele onderzoek personen drie keer per week ongeveer een kwartier blootgesteld waren aan doses ultraviolette straling die normaal zijn voor het middaguur in de zomer.[39,40]

De schattingen in tabel 2 gelden onder Nederlandse omstandigheden. Omdat de schattingen in tabel 2 en figuur 2 zijn gebaseerd op zeer indirecte berekeningen en eenvoudige modellen, dienen ze met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

2.6 Schatting van de inname uit voeding en supplementen

2.6.1 Inname uit gebruikelijke voeding en verrijkte voedingsmiddelen

De gemiddelde inname van vitamine D uit voeding en verrijkte voedingsmiddelen ligt onder de 5 microgram per dag. In de voedselconsumptiepeiling 2007-2010 bij leeftijdsgroepen tussen de 7 tot 70 jaar varieerde de mediane inname van vitamine D uit voedingsmiddelen van 2,3 tot 4,1 microgram per dag bij mannen en van 2,3 tot 3,2 microgram per dag bij vrouwen.[41] Bij kinderen van 2 tot en met 6 jaar bedroeg de gemiddelde inname van vitamine D in 2005/2006 ongeveer 2,2 microgram per dag.[42] Vetten droegen in de leeftijdsgroepen tussen de 7 en 70 jaar voor 36% bij aan de vitamine D-inname, vlees en vleesproducten voor 20%, vis en schaaldieren voor 8% en eieren en producten op basis van eieren voor 5%, net als zuivelproducten.[41] Uit de voedselconsumptiepeiling onder jongvolwassenen uit 2003 blijkt dat jonge mannen die margarine en halvarine gebruikten 1,7 microgram per dag meer vitamine D binnenkregen dan mannen die deze producten niet gebruiken, bij vrouwen was het verschil 0,7 microgram per dag.[43]

Bovenstaande gegevens zijn gebaseerd op onderzoek bij mensen met een Nederlandse achtergrond. De vitamine D-inname van (jong-)volwassenen met een Turkse of Marokkaanse achtergrond ligt ongeveer 1 microgram per dag lager.[44]

Onder de huidige wetgeving mag elk willekeurig voedingsmiddel met vitamine D worden verrijkt. In de praktijk blijkt dat de inname van vitamine D uit deze voedingsmiddelen tot nu toe zeer beperkt is, met uitzondering van zuigelingen en jonge kinderen die zuigelingenvoeding krijgen (zie 2.6.3).[41,45,46] Verder is er geen garantie dat risicogroepen deze producten gebruiken. Daarom is het effect van deze vrijwillige verrijking op de vitamine D voorziening van de Nederlandse bevolking zeer onzeker.

2.6.2 *Inname uit supplementen*

Op dit moment is het gebruik van vitamine D-supplementen in de meeste risicogroepen geen gemeengoed (tabel 3).[41,42,45,46] Van de jonge kinderen tot 1,5 jaar ontvangt meer dan de helft een vitamine D-supplement. Maar omdat de meeste flesgevoede peuters die geen vitamine D-supplement krijgen opvolgmelk met extra vitamine D gebruiken, is de vitamine D-voorziening bij hen toch goed.[45,46] Volgens de voedselconsumptiepeiling onder kinderen van 2 tot 6 jaar uit 2005/2006, gebruikt een kleine 60% van de twee- en driejarigen een supplement met vitamine D; van de vier- tot en met zesjarigen is dit 25%.[42]

Uit de voedselconsumptiepeiling 2007-2010 blijkt het gebruik van supplementen met vitamine D in de winter op ruim 30% te liggen, en in de rest van het jaar op ruim 20%. Bij kinderen en adolescenten varieert het percentage dat het hele jaar door vitamine D-supplementen gebruikt van 12 tot 23 en bij volwassenen van 14 tot 32.[41,47] Bij personen met een niet-westerse achtergrond varieert het gebruik van supplementen met vitamine D van 6 tot 21%.[48]

2.6.3 *Kinderen die zowel zuigelingenvoeding als een supplement krijgen*

Het advies van de Gezondheidsraad uit 2008 luidde dat alleen kinderen die minder dan een halve liter zuigelingenvoeding ontvangen extra vitamine D uit een supplement nodig hebben is niet door de minister overgenomen.[2] In het Amerikaanse advies staat beschreven dat de adequate inname bij zuigelingen die borstvoeding krijgen de vroege introductie veronderstelt van een supplement. Voor zuigelingen die uitsluitend zuigelingenvoeding krijgen wordt een geleidelijke toename tot 800 tot 1.000 ml verondersteld, wat betekent dat zij ongeveer 10 microgram vitamine D binnenkrijgen. Er is dus in Amerika geen advies kunstgevoede kinderen te suppleren.[7]

Tabel 3 Percentage supplementengebruikers per leeftijdsgroep.[42,45-48]

Bevolkingsgroep	% gebruikers supplement dat vitamine D bevat	Gebruikers in winter	Gebruikers in de rest van het jaar	Extra vitamine D-inname uit supplementen (microgram per dag)
9 maanden	16			
12 maanden	48			
18 maanden	88			
2-3 jaar	59			2,7
4-6 jaar	25			0,6
7-8 jaar	23 [a]	41	24	0,5
9-13 jaar				
Jongens	19 [a]	32	21	0,5
Meisjes	17 [a]	33	17	0,2
14-18 jaar				
Jongens	12 [a]	18	13	0,2
Meisjes	15 [a]	24	16	0,2
19-30 jaar				
Mannen	14 [a]	23	14	0,3
Vrouwen	25 [a]	39	27	0,6
31-50 jaar				
Mannen	20 [a]	28	21	0,5
Vrouwen	32 [a]	44	34	0,8
51-69 jaar				
Mannen	18 [a]	27	19	0,5
Vrouwen	26 [a]	37	28	1,0
Volwassenen 18-65 jaar				
Nederlandse	25			
Turkse	6			
Marokkaanse	10			
Surinaams-Zuid-Aziatische	21			
Surinaams-Creoolse	16			
Sub-Sahara Afrikaanse	26			
Overige etnische	20			

a Dit is het percentage personen dat het hele jaar door extra vitamine D gebruikt.

Tijdens een consultatieronde van het Voedingscentrum met beroepsgroepen is om pragmatisch redenen besloten tot de aanbeveling om alle kinderen tussen 0 en 4 jaar suppletie met 10 microgram vitamine D per dag te adviseren, dus ongeacht het type voeding. Reden hiervoor is dat het aantal kinderen dat na de eerste verjaardag een vitamine D-supplement krijgt flink daalt, wat samenhangt

met het overstappen rond deze leeftijd van opvolgmelk naar gewone melk. Als ouders vanaf de eerste week na de geboorte gewend zijn vitamine D bij te geven, is de gedachte dat het sneller een dagelijkse gewoonte wordt dan dat suppletie na het stoppen met opvolgmelk weer moet worden opgepakt.[49]

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu heeft de inname berekend van kinderen die zowel een supplement met vitamine D krijgen, opvolgmelk gebruiken en andere met vitamine D-verrijkte voedingsmiddelen. Uit de berekeningen blijkt dat zowel het percentage kinderen (maximaal 7%) als de mate van overschrijding (minder dan 4 microgram per dag) van de Europese aanvaardbare bovengrens van inname beperkt is.[50] Hieruit concludeert de commissie dat met het oog op veiligheid er geen bezwaar is jonge kinderen een vitamine D-supplement aan te raden ongeacht het type zuigelingenvoeding dat ze gebruiken.

Het RIVM heeft daarnaast een scenario doorgerekend waarbij kunstvoeding tot het wettelijke maximum verrijkt werd met vitamine D. In die situatie neemt zowel het percentage overschrijdingen van de Europese aanvaardbare bovengrens van inname als de mate van overschrijding toe. De berekeningen die de commissie ter beschikking had waren gebaseerd op de Europese aanvaardbare bovengrenzen uit 2006. Omdat de nieuwe Europese aanvaardbare bovengrens uit 2012 voor kinderen tot een jaar even hoog is en dit scenario op dit moment niet gebruikelijk is, dient deze situatie in de toekomst zonodig opnieuw te worden geëvalueerd.[19,50]

2.7 Voedingsnormen voor vitamine D

In tabel 4 staan de Nederlandse voedingsnormen voor vitamine D uit 2000, het Nederlandse suppletieadvies uit 2008 en de Amerikaanse voedingsnormen uit 2010. De voedingsnormen voor kinderen tot 1 jaar zijn even hoog, voor de andere leeftijdsgroepen liggen de Amerikaanse hoger dan de Nederlandse uit 2000.[1,2,7]

De aanvaardbare bovengrens is het hoogste niveau van inname waarbij geen schadelijke effecten optreden.[5] In verschillende landen zijn aanvaardbare bovengrenzen van inname voor vitamine D vastgesteld op basis van het laagste niveau van inname waarbij geen effecten van overdosering zijn waargenomen (NOAEL, *no observed adverse effect level*).[7,9,14,19,22] Tussen deze aanvaardbare bovengrenzen van inname bestaan echter aanzienlijke verschillen, waarbij de meer recente bovengrenzen bovendien op een hoger niveau liggen dan de oudere (tabel 5).[7,9,14,22,19]

Dit komt doordat de afleiding van aanvaardbare bovengrenzen voor vitamine D omgeven is door grote onzekerheden. Er zijn namelijk alleen gegevens beschikbaar over zeer hoge niveaus van inname die klassieke toxiciteit veroorza-

ken, terwijl er weinig bekend is over langdurige inname op een lager (maar nog steeds te hoog) niveau.[7]

Tabel 4 De Nederlandse voedingsnormen uit 2000, aanbevolen suppletieniveaus uit 2008 en de nieuwe Amerikaanse voedingsnormen uit 2010 per bevolkingsgroep (microgram per dag).[1,2,7]

	Nederlandse voedingsnormen [a]	Nederlands suppletieadvies	Amerikaanse voedingsnormen
	Zonder zonlichtblootstelling en/of donkere huidskleur en/of vrouwen die een sluier dragen		*Zonder zonlichtblootstelling*
0-1 jaar	10	10	AI [b] 10
1-3 jaar	10	10	GB[c] 10, ADH [d] 15
4-50 jaar	5	10	GB 10, ADH 15
51-70 jaar			
mannen	10	10	GB 10, ADH 15
vrouwen	10	20	GB 10, ADH 15
71 jaar +	15	20	GB 10, ADH 20
Zwangeren en lacterenden	10	10	GB 10, ADH 15
Osteoporose patiënten, bewoners verzorgings- en verpleegtehuizen	niet vastgesteld	20	Niet vastgesteld
	Bij voldoende zonlichtblootstelling en lichte huidskleur		
0-1 jaar	5	10	Niet vastgesteld
1-3 jaar	5	10	
4-50 jaar	2,5	0	
51-60 jaar			
mannen	5	0	
vrouwen	5	10	
61-70 jaar			
mannen	7,5	0	
vrouwen	7,5	10	
71 jaar +	12,5	10	
Zwangeren en lacterenden	7,5	10	
Osteoporose patiënten, bewoners verzorgings- en verpleegtehuizen	niet vastgesteld	20	

a De Nederlandse voedingsnormen zijn adequate innamen.
b AI adequate inname.
c GB gemiddelde behoefte.
d ADH aanbevolen hoeveelheid.

Tabel 5 Aanvaardbare bovengrenzen (microgram per dag).[1,2,7,9,14,19,22]

	Verenigde Staten 1997 / Gezondheidsraad 2001	Australië en Nieuw-Zeeland 2005	EFSA[a] 2006 / Gezondheidsraad 2008	Verenigde Staten 2010	EFSA 2012
Tot 6 maand	25	25	25	25	25
6 maand-1 jaar	25	25	25	38	25
1-3 jaar	50	80	25	63	50
4-8 jaar	50	80	25	75	50
9-10 jaar	50	80	25	100	50
Vanaf 11 jaar	50	80	50	100	100

a Europese Voedselveiligheidsautoriteit.

2.8 Conclusie

Vitamine D kan op twee manieren verkregen worden, via de huid onder invloed van zonlichtblootstelling en via de voeding. In de praktijk levert zonlichtblootstelling naar schatting gemiddeld over het hele jaar 7 microgram vitamine D per dag op; bij mensen met een donkere huidskleur is dit lager. Een gezonde voeding met margarine, halvarine en bak en braadvetten levert naar schatting ongeveer 3 microgram per dag. Het huidige gebruik van supplementen met vitamine D is beperkt.

Hoofdstuk 3

Indicatoren voor de behoefte

Het doel van dit hoofdstuk is om een of meer indicatoren te selecteren, die vervolgens als uitgangspunt kunnen dienen voor de afleiding van de nieuwe Nederlandse voedingsnormen voor vitamine D. Centraal hierbij staan effecten op de gezondheid.

3.1 Evaluatie van de indicatoren

De commissie neemt de bevindingen uit het suppletieadvies uit 2008 als uitgangspunt voor haar selectie van indicatoren, en toetst deze vervolgens aan de jongste inzichten. Daarbij worden twee typen indicatoren besproken. In de eerste plaats gaat het om de relatie tussen vitamine D en botgezondheid, al dan niet in combinatie met calcium. Onder botgezondheid worden in dit hoofdstuk het risico op rachitis, botdichtheid en het risico te vallen en een bot te breken beproken.[2] Ten tweede gaat het om de relatie tussen vitamine D en bepaalde andere aandoeningen.

3.1.1 Vitamine D en botgezondheid

Hieronder loopt de commissie de conclusies uit het suppletieadvies langs en evalueert deze opnieuw, waar mogelijk aan de hand van nieuwe wetenschappelijke bevindingen.

Vitamine D-suppletie en rachitis

In 2008 constateerde de Gezondheidsraad dat in Nederland en andere Europese landen door de invoering van vitamine D-suppletie bij zuigelingen en jonge kinderen rachitis vrijwel is verdwenen.[2,51] De raad heeft toentertijd de aanwijzingen hiervoor niet op bewijskracht beoordeeld.

In een systematisch overzichtsrapport van Cranney en collega's uit 2007 staat beschreven dat een specifieke waarde van het serum 25OHD-gehalte dat verband houdt met het risico op rachitis onzeker is. Deze onzekerheid hangt samen met het feit dat veel van de onderzoeken uit het overzichtsrapport in ontwikkelingslanden zijn uitgevoerd, waar de calciuminname laag is. Bij een lage calciuminname kan rachitis zich namelijk al ontwikkelen bij hogere serum 25OHD-gehaltes.[52] Is de calciuminname wel toereikend, dan lijkt het aannemelijk dat het risico op Engelse ziekte toeneemt naarmate het serum 25OHD-gehalte verder onder de 30 en met name onder de 20 nmol per liter daalt.[7,53]

Het belang van vitamine D voor de preventie van rachitis is in de jaren twintig van de vorige eeuw al onderkend.[7] Een systematisch overzichtsartikel van onderzoeken die de afgelopen 50 jaar zijn uitgevoerd naar het effect van extra vitamine D op het risico op rachitis komt echter slechts uit op vier onderzoeken van goede kwaliteit, waarbij in twee van de onderzoeken tijdens de onderzoeksperiode geen gevallen van rachitis zijn opgetreden. Wel wijzen de andere twee interventieonderzoeken bij kinderen tot 3 jaar uit dat suppletie met vitamine D het risico op rachitis vermindert. In het ene verminderde suppletie met 10 microgram vitamine D per dag het risico op rachitis met 96% (RR=0,04, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0-0,71) bij Turkse kinderen tot 3 jaar. In het andere verminderde suppletie met 7,5 microgram vitamine D en 378 milligram calcium per dag het risico op rachitis met 24% (RR=0,76, 95%betrouwbaarheidsinterval 0,61-0,95) bij Chinese kinderen tot 2,5 jaar. In dit laatste onderzoek was de therapietrouw overigens laag.[54] Ondanks dat kwalitatief goed interventieonderzoek beperkt beschikbaar is, vindt de commissie dat op grond van de totale bewijsvoering het overtuigend is aangetoond dat vitamine D-suppletie het risico op rachitis kan verminderen.

Conclusie: Het is overtuigend aangetoond dat vitamine D-suppletie het risico op rachitis vermindert. (B1[54])*

Vitamine D-suppletie, calcium en botdichtheid

In 2008 luidde de conclusie dat het aannemelijk is dat een hoog serum 25OHD-gehalte bij kinderen en adolescenten samenhangt met een hoge botdichtheid.[2] Het serum 25OHD-gehalte waarbij de relatie afvlakt varieerde in de gebruikte onderzoeken van 30 tot meer dan 80 nmol per liter.[52]

Inmiddels is er ook een post-mortem-onderzoek beschikbaar gekomen naar het verband tussen het serum 25OHD-gehalte en histologische indicatoren van osteomalacie bij personen van middelbare leeftijd.[55] Er is echter discussie over de gehanteerde streefwaarde voor de histologische indicatoren in het bewuste onderzoek, die aan de lage kant lijken.[7,56] De commissie is van mening dat op grond van het bewuste onderzoek geen harde uitspraak kan worden gedaan over de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte.

Ondanks het aannemelijke verband tussen het serum 25OHD-gehalte en de botdichtheid, luidde de conclusie in het suppletieadvies uit 2008 dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat suppletie met alléén vitamine D de botdichtheid verbetert bij kinderen, adolescenten en volwassenen.[2] Dit wordt bevestigd door een recent onderzoek bij zuigelingen, twee onderzoeken bij meisjes, en een onderzoek naar zeer hoge doses vitamine D bij jongvolwassenen met overgewicht. Daarbij bleek vitamine D-suppletie slechts in één onderzoek, namelijk bij prepubertale meisjes, gepaard te gaan met een verbetering in botdichtheid.[57-60]

Volgens een systematisch overzichtsartikel uit 2011 is het bovendien onwaarschijnlijk dat de botdichtheid van kinderen met een serum 25OHD-gehalte boven de 35 nmol per liter verbetert door het gebruik van een vitamine D-supplement. Wel is het aannemelijk dat kinderen met een lager serum 25OHD-gehalte baat hebben bij suppletie met vitamine D. Bij een van de interventies in het systematische overzichtsartikel bedroeg de dagelijkse dosis 50 microgram per dag, alle andere interventies varieerden van 3 tot 10 microgram per dag.[61]

Verder concludeert het suppletieadvies uit 2008 dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat suppletie met 5 tot 10 microgram vitamine D per dag in combinatie met calcium de botdichtheid verhoogt bij kinderen en adolescenten.[2] Hetzelfde geldt voor volwassenen.[7] Een meer recent onderzoek vindt daarentegen dat bij negen- tot dertienjarige meisjes suppletie met vitamine D en calcium

* Zie bijlage G voor betekenis van de codes voor kwaliteit van het onderzoek. De methode voor beoordeling van de kwaliteit van onderzoek resulteert erin dat alleen gerandomiseerd en gecontroleerd interventieonderzoek kan leiden tot overtuigende aanwijzingen, terwijl prospectief cohortonderzoek kan leiden tot aannemelijke aanwijzingen.

de botdichtheid verbetert.[62] Ander recent onderzoek op dit punt is de commissie niet bekend.

Conclusie: Het is aannemelijk dat vitamine D-suppletie de botdichtheid van kinderen met een serum 25OHD-gehalte onder de 35 nmol per liter kan verbeteren. (AI[61]) Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat vitamine D-suppletie, al dan niet in combinatie met calcium, de botdichtheid van adolescenten en volwassenen verbetert. (A2[57-59,62], B2[60])

Vitamine D-suppletie, calcium en botdichtheid bij oudere vrouwen en mannen

In 2008 luidde de conclusie dat het aannemelijk is dat een hoog serum 25OHD-gehalte bij postmenopauzale vrouwen samenhangt met een hoge botdichtheid. [2] Net als bij jongere mensen varieert in deze groep het serum 25OHD-gehalte, waarbij de relatie volgens de onderzoeken afvlakt ergens tussen de 30 en meer dan 80 nmol per liter.[52]

Ondanks het aannemelijke verband zijn er onvoldoende aanwijzingen dat vitamine D-suppletie alléén de afname in botdichtheid vermindert bij postmenopauzale vrouwen en oudere mannen.[2,63] Ook een meer recent onderzoek bij postmenopauzale vrouwen vindt geen verminderd botverlies wanneer een combinatie van 1.000 milligram calcium en 25 microgram vitamine D per dag wordt gebruikt, ten opzichte van calcium alleen.[64] Een uitzondering hierop vormen mogelijk postmenopauzale vrouwen met een calciuminname op het niveau van de aanbevelingen. In 2008 luidde de conclusie namelijk dat het aannemelijk is dat suppletie met vitamine D de afname in botdichtheid vermindert bij deze groep.[2,65,66] De commissie is niet op de hoogte van nieuw onderzoek hiernaar.[18,67]

Daarnaast luidde in het suppletieadvies uit 2008 de conclusie dat het aannemelijk is dat suppletie met vitamine D in combinatie met calcium de achteruitgang in de botdichtheid vermindert bij ouderen met een lichte huidskleur, en vooral bij postmenopauzale vrouwen. De meeste onderzoeken waarop deze conclusie is gebaseerd werden uitgevoerd met doses variërend van 5 tot 20 microgram vitamine D per dag en minimaal 500 milligram calcium per dag.[2]

Over postmenopauzale vrouwen is inmiddels meer recent onderzoek beschikbaar, en ook dat duidt op een verminderde achteruitgang in botdichtheid bij suppletie met vitamine D in combinatie met calcium. Het *Women's Health Initiative* onderzoek liet namelijk zien dat dagelijkse suppletie met 10 microgram vitamine D in combinatie met 1.000 milligram calcium een kleine maar signifi-

cante bescherming vormde tegen de achteruitgang in de botdichtheid.[68] Ook een drie jaar durend onderzoek bij postmenopauzale vrouwen vond een verbetering van de botdichtheid na suppletie met 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met calcium, ten opzichte van vrouwen die geen behandeling kregen.[69]

Verder vond een onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met een verminderde botmassa dat extra vitamine D* in combinatie met 1.200 milligram calcium per dag uit verrijkte zuivelproducten de achteruitgang in botdichtheid in de winter tegenging, ten opzichte van een controlegroep die geen extra producten kreeg.[70]

De vraag is vervolgens nog in welke mate een verandering in botmassa samenhangt met het risico een bot te breken. Een recent systematisch overzichtsartikel vindt geen aanwijzingen dat vermindering van het botverlies samenhangt met een lager botbreukrisico bij mensen die dagelijks 500 tot 1.600 milligram calcium gebruikten, al dan niet in combinatie met 10 tot 20 microgram vitamine D.[71]

Daar staat tegenover dat wel overtuigend is aangetoond dat suppletie met vitamine D en calcium het risico een bot te breken kan verminderen bij personen vanaf 65 à 70 jaar.[2] Daarom veronderstellen de auteurs dat het effect van suppletie met vitamine D en calcium op het botbreukrisico via een ander mechanisme verloopt dan de botdichtheid.[71]

Bij postmenopauzale vrouwen tussen de 50 en 65 à 70 jaar is er nog een andere verklaring voor het feit dat suppletie met vitamine D en calcium de achteruitgang in botdichtheid tegengaan, maar dat er geen onderzoeken zijn naar het effect op het risico om een bot te breken. Bij hen is het absolute risico een bot te breken namelijk beduidend lager dan bij oudere vrouwen (tabel 6).[72] Dit betekent dat er grotere onderzoeken nodig zijn bij vrouwen tussen de 50 en 70 jaar dan bij oudere vrouwen om een vergelijkbaar effect op het risico een bot te breken aan te tonen.

Conclusie: Het is aannemelijk dat vitamine D-suppletie in combinatie met calcium de afname in botdichtheid bij postmenopauzale vrouwen en oudere mannen vermindert; (A1[52,73], A2[68], B2[69,70]) vitamine D alleen lijkt niet effectief (A1[63], A2[64]) tenzij de gebruikelijke calciuminname hoog is. (A2[65], B2[66])

* De dosering bedroeg in het eerste jaar 7,5 microgram vitamine D per dag en in de daarop volgende anderhalf jaar 22,5 microgram vitamine D per dag.

Tabel 6 Incidentie heupfracturen absoluut en per 1.000 personen bij mannen en vrouwen in 2007.[72]

	Incidentie absoluut		Incidentie per 1.000	
Leeftijd	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
0-1	3	2	0,03	0,02
1-4	19	12	0,05	0,03
5-9	12	6	0,02	0,01
10-14	31	18	0,06	0,04
15-19	47	8	0,09	0,02
20-24	26	7	0,05	0,01
25-29	31	10	0,06	0,02
30-34	33	13	0,06	0,02
35-39	84	16	0,13	0,03
40-44	113	46	0,17	0,07
45-49	129	73	0,21	0,12
50-54	214	203	0,37	0,36
55-59	271	294	0,49	0,54
60-64	278	419	0,58	0,88
65-69	349	591	0,99	1,62
70-74	472	1.042	1,73	3,32
75-79	693	1.957	3,40	7,08
80-84	1.064	2.977	8,55	13,77
85+	1.276	5.102	17,26	26,34
Totaal	5.145	12.796	0,64	1,55
Totaal 65+	3.854	11.669	3,76	8,54

Vitamine D-suppletie, calcium en botbreuken bij oudere vrouwen en mannen

In het suppletieadvies van 2008 luidde de conclusie dat overtuigend is aangetoond dat suppletie met 5 tot 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met calcium* het risico een bot te breken verlaagt met 13% (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,77-0,97) bij personen vanaf 70 jaar met een lichte huidskleur en met name bij postmenopauzale vrouwen. Het effect is het duidelijkst in niet-zelfstandig wonende ouderen. In de meeste onderzoeken bedroeg de dosis vitamine D 10 tot 20 microgram per dag.[2] Beperkt beschikbaar onderzoek liet zien dat de effecten van suppletie met vitamine D en calcium bij oudere mannen vergelijkbaar zijn met die bij oudere vrouwen.[2,52] Meer recent onderzoek vindt geen duidelijk verschil tussen mannen en vrouwen.[74]

Sinds april 2009 is er een aantal (systematische) overzichtsrapporten verschenen naar het effect van suppletie met vitamine D, al dan niet in combinatie

* In de meeste onderzoeken bedroeg de extra calciuminname 1.000 milligram.[2]

met calcium, op het risico op botbreuken bij ouderen vanaf 65 jaar, waaronder de CBO-richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie. Interventieonderzoek bij jongere leeftijdsgroepen ontbreekt. Over de benodigde dosering vitamine D, over de eventueel benodigde combinatie met calcium en over de verschillen tussen zelfstandig wonende ouderen en ouderen in verzorgings- of verpleeghuizen worden in deze overzichtsartikelen echter verschillende conclusies getrokken.[63,74-81] Die verschillen hangen samen met de onderzoeken die zijn bestudeerd, het type gegevens (patiëntniveau of onderzoeksniveau), en of voor therapietrouw is gecorrigeerd.

Wat de overzichtsartikelen wel overtuigend aantonen is dat suppletie met vitamine D in combinatie met calcium bij oudere vrouwen het risico op botbreuken verlaagt, en mogelijk ook bij mannen. De gevonden relatieve risico's varieerden daarbij van 0,70 tot 0,93.[63,74-81] Hierbij lijken volgens het meest recente systematische overzichtsartikel doseringen van 20 microgram vitamine D per dag effectiever te zijn dan lagere doseringen. In hoeverre calcium deze bevinding beïnvloedt is echter onzeker: alle doseringen van 20 microgram zijn in combinatie met calcium verstrekt, terwijl dit bij lagere doseringen niet altijd het geval was.[81] Omdat de onderzoeken zowel bij zelfstandig als niet zelfstandig wonende ouderen zijn uitgevoerd, kan worden verondersteld dat er in sommige onderzoeken wel en in andere geen blootstelling aan zonlicht was.[63,74-81]

Conclusie: Er zijn overtuigende aanwijzingen dat suppletie met vitamine D en calcium het risico een bot te breken verlaagt bij personen vanaf 65 à 70 jaar en met name bij vrouwen; vitamine D alleen lijkt niet effectief. (A1[63,75-79,82], B2[75])

Vitamine D-suppletie, calcium en vallen bij ouderen

Het suppletieadvies uit 2008 concludeerde dat het aannemelijk is dat een inname van 10 tot 20 microgram vitamine D per dag in combinatie met calcium het risico te vallen verlaagt met 15% (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,76-0,96). De dosis vitamine D bedroeg in de individuele onderzoeken 10 tot 20 microgram per dag. Hierbij zijn hoofdzakelijke postmenopauzale vrouwen met een lichte huidskleur onderzocht.[2]

De afgelopen jaren woedde in de literatuur een discussie over de vraag of er overtuigende aanwijzingen zijn dat vitamine D, al dan niet in combinatie met calcium, het risico op vallen vermindert en bij welke streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte dit effect op zou treden. De belangrijkste discussiepunten zijn welke onderzoeken kwalitatief goed genoeg zijn om mee te nemen in een meta-analyse, de onzekerheden rond de bepaling van het serum 25OHD-gehalte (zie

ook paragraaf 3.2) en de manier waarop de gegevens zijn geanalyseerd in de overzichtsartikelen.[83,84]

Bischoff-Ferrari is van mening dat 15 tot 20 microgram vitamine D per dag het risico op vallen kan verlagen, maar dat lagere doses niet effectief zijn.[83] Gallagher en Rosen concluderen echter dat er juist geen significante relatie is tussen de vitamine D-inname en het risico op vallen.[84]

In vier andere overzichtsartikelen wordt de conclusie getrokken dat vitamine D al dan niet in combinatie met calcium het risico op vallen kan verlagen met ongeveer 15%, waarbij het effect het sterkst is bij personen met een vitamine D-tekort en bij ouderen die niet zelfstandig wonen, en wanneer de vitamine D samen met calcium wordt verstrekt.[85-88] In twee van deze overzichtsartikelen is alleen een effect gevonden van suppletie met vitamine D, al dan niet in combinatie met calcium, op het aantal keren vallen en niet op het aantal vallers.[88 86]

Voor zover onderzocht, zijn er volgens de overzichtsartikelen geen aanwijzingen dat hogere doses vitamine D effectiever zijn dan lagere doses. Door de heterogeniteit in het onderzoek en door de mogelijkheid van publicatiebias was de kwaliteit van de bewijsvoering matig.[85-88]

De verlaging van het risico op vallen door suppletie met vitamine D en calcium bij ouderen met een laag serum 25OHD-gehalte of die in verpleeg- en ziekenhuizen wordt deels ondersteund door de mogelijke effecten van vitamine D-suppletie op lichamelijke functioneren, spierkracht en evenwicht. Een overzichtsartikel concludeert op basis van drie interventieonderzoeken dat suppletie met 20 tot 25 microgram vitamine D per dag het evenwicht en de prestatie op de *timed up and go test* kan verbeteren. Bij de sensitiviteitsanalyse waarbij het zwakste onderzoek werd weggelaten was het effect op het evenwicht niet langer significant. Ook werd geconcludeerd dat vitamine D-suppletie wel de beenspierkracht maar niet de handknijpkracht kan verbeteren.[89] Een ander overzichtsartikel vindt echter geen effect van vitamine D-suppletie op zowel de beenspierkracht als de handknijpkracht. Alleen bij ouderen met een serum 25OHD-gehalte onder de 25 nmol per liter, maar niet bij ouderen met een hoger serum 25OHD-gehalte, werd een positief effect op de heupspierkracht gevonden.[90]

Conclusie: Het is aannemelijk dat suppletie met vitamine D vooral in combinatie met calcium het risico op vallen verlaagt bij personen vanaf 70 jaar met een laag serum 25OHD-gehalte of die in niet zelfstandig wonen. (A1[7,83,85-88]) Het is onvoldoende aangetoond dat vitamine D bij personen vanaf 70 jaar het evenwicht en de spierkracht kan verbeteren. (B1[89,90])

3.1.2 *Suppletie met vitamine D, andere aandoeningen en voortijdig overlijden*

Vitamine D-suppletie en auto-immuunziekte

In het suppletieadvies uit 2008 wordt geconcludeerd dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat een hoog serum 25OHD-gehalte samenhangt met een lager risico op auto-immuunziekten, zoals multiple sclerose en diabetes type 1.[2] Recent observationeel onderzoek komt tot een andere conclusie. Zowel retrospectieve als prospectieve observationele onderzoeken lijken namelijk een verband tussen een hoog serum 25OHD-gehalte en een laag risico op auto-immuunziekten te vinden. Dit verband wordt echter niet bevestigd in interventieonderzoek naar de effecten van suppletie met vitamine D. De interventieonderzoeken zijn beperkt bruikbaar, omdat het hierbij om kleine onderzoeken gaat, de uitkomsten uit verschillende onderzoeken niet consistent zijn en dosis-responsgegevens ontbreken.[7,91,92] In recenter interventieonderzoek bleek vitamine D mogelijk een gunstig effect te hebben op multiple sclerose, maar de opzet van het ene onderzoek schoot tekort en bij het andere is geen klinisch uitkomstmaat bepaald. Met zekerheid een uitspraak doen is dan ook niet mogelijk.[93,94] Kortom, de bewijsvoering voor de rol van vitamine D bij het verlagen van het risico op auto-immuunziekten is niet consistent.

Conclusie: Het is op basis van observationeel onderzoek aannemelijk dat er een verband bestaat tussen een hoog serum-25OHD-gehalte en een lager risico op auto-immuunziekte. Of vitamine D-suppletie dit risico vermindert is onvoldoende aangetoond. (B1[7,91,92], A2[94], B2[93])

Vitamine D-suppletie en infecties

In het suppletieadvies uit 2008 wordt geconcludeerd dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat een hoog serum 25OHD-gehalte samenhangt met een lager risico op tuberculose.[2] Recent observationeel onderzoek komt tot een andere conclusie, waarbij naast tuberculose ook andere infectieziekten zijn bestudeerd, zoals bovenste-luchtweginfecties en griep bij verschillende leeftijdsgroepen. Zowel retrospectieve als prospectieve observationele onderzoeken lijken namelijk een verband tussen een hoog serum 25OHD-gehalte en een lager risico op infectieziekten te vinden. Dit verband wordt echter niet bevestigd in interventieonderzoek naar de effecten van suppletie met vitamine D. De interventieonderzoeken zijn beperkt bruikbaar, omdat het hierbij om kleine onderzoeken gaat, en uit-

komstmaten vaak niet goed gedefinieerd zijn.[7,95] Wel vindt een recentere post-hoc-analyse dat patiënten met chronisch obstructieve longziekte met een serum 25OHD-gehalte onder de 25 nmol per liter mogelijk baat hebben bij hoge doseringen vitamine D.[96] Een kleinschalig interventieonderzoek in Tanzania lijkt te wijzen op een beschermend effect van extra vitamine D op het risico op influenza A.[97] Een ander onderzoek waarin aan voormalige deelnemers van interventieonderzoeken met vitamine D is nagevraagd of ze influenza hebben gehad ten tijde van het onderzoek, vond daarentegen geen effect op het risico op influenza.[98] Interventieonderzoek in Afghanistan vond geen effect van een hoge dosis vitamine D op het krijgen van een longontsteking, terwijl een ander onderzoek in dat land wel een kleinere kans op herhaling vond.[99,100] Een ander interventieonderzoek liet geen duidelijke meerwaarde zien van een hoge dosis vitamine D bij de behandeling van tuberculose.[101] Kortom, de bewijsvoering voor de rol van vitamine D bij het verlagen van het risico op infectieziekten is onvoldoende.

Conclusie: Het is op basis van observationeel onderzoek aannemelijk dat er een verband bestaat tussen een hoog serum 25OHD-gehalte en een lager risico op infecties. Of vitamine D-suppletie dit risico vermindert is onvoldoende aangetoond. (B1[7,95],B2[96-100])

Vitamine D-suppletie en neuropsychologisch functioneren

Vitamine D is in verband gebracht met neuropsychologisch functioneren, waaronder autisme, cognitieve functie en depressie. Er zijn echter onvoldoende aanwijzingen dat vitamine D hierbij een rol speelt. Alhoewel sommige onderzoeken een beschermend verband laten zien, zijn de resultaten niet eenduidig. Verder zijn de meeste onderzoeken patiënt-controle onderzoeken, waarbij het onzeker is of afdoende gecorrigeerd is voor mogelijke verstorende variabelen en er een grote kans is op informatiebias. Informatie-bias treedt op als de gegevens van patiënten en controlepersonen over bijvoorbeeld de vitamine D-inname in het verleden verschillen in volledigheid en kwaliteit. Daarnaast is er een gebrek aan interventieonderzoeken van goede kwaliteit.[7,102]

Conclusie: het is onvoldoende aangetoond dat in observationeel onderzoek het serum 25OHD-gehalte samenhangt met het neuropsychologisch functioneren en dat vitamine D-suppletie dit functioneren verbetert[*] (B1[7,102])

* Het suppletieadvies uit 2008 liet het effect van vitamine D op neuropsychologisch functioneren buiten beschouwing.

Vitamine D-suppletie en kanker

In het suppletieadvies uit 2008 werd geconcludeerd dat het aannemelijk is dat een zeer hoog serum 25OHD-gehalte (> 75 nmol per liter) samenhangt met een lager risico dat inwendige vormen van kanker ontstaan, zoals dikke darmkanker.[2] Of een verandering in de vitamine D-voorziening ook daadwerkelijk een rol kan spelen bij het voorkómen of behandelen hiervan is echter onvoldoende onderzocht.[2] Meer recente overzichtsartikelen specificeren deze conclusie.[63,103-107] Zo wordt in een overzichtsartikel van Chung en collega's uit 2011 geconcludeerd dat er een hoog serum 25OHD-gehalte samenhangt met een lager risico op colorectale kanker, maar dat er geen verband is met prostaat- of borstkanker. Verder beschrijft het artikel dat één van twee beschikbare interventieonderzoeken een risicoverlagend effect vindt van vitamine D-suppletie op enige vorm van kanker. Dit onderzoek was echter kleiner en van minder goede kwaliteit dan het andere onderzoek waarin geen effect werd gevonden.[63]

Conclusie: Het is op basis van observationeel onderzoek aannemelijk dat er een verband bestaat tussen een hoog serum 25OHD-gehalte en een lager risico op colorectale kanker. Het is onvoldoende aangetoond dat vitamine D-suppletie het risico op kanker vermindert. (B1[63,103-107])

Vitamine D-suppletie, hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten

In het suppletieadvies uit 2008 werd geconcludeerd dat het aannemelijk is dat er een verband bestaat tussen een hoog serum 25OHD-gehalte en een lage bloeddruk.[2] De meeste meer recente overzichtsartikelen vinden echter geen consistent verband. Ook zijn er onvoldoende aanwijzingen voor een effect van vitamine D-suppletie op bloeddruk.[18,108-110]

Wat betreft hart- en vaatziekten luidde de conclusie in 2008 dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat een hoog serum 25OHD-gehalte samenhangt met een lager risico. In meer recente overzichtsartikelen zijn er wel aanwijzingen voor een dergelijk verband. Of vitamine D-suppletie het risico op hart- en vaatziekten ook daadwerkelijk kan verlagen is nog onvoldoende onderzocht.[18,108-112]

Conclusie: Het is onvoldoende aangetoond dat in observationeel onderzoek een hoog serum 25OHD-gehalte samenhangt met een lager risico op hoge bloeddruk en dat vitamine D-suppletie het risico op hoge bloeddruk vermindert. (A1[18,108-110]) Het is op basis van observationeel onderzoek aannemelijk dat een hoog

serum 25OHD-gehalte samenhangt met een lager risico op hart- en vaatziekte. Of vitamine D-suppletie dit risico vermindert is onvoldoende aangetoond. (B1[18,108-112])

Vitamine D-suppletie en diabetes mellitus type 2

In het suppletieadvies uit 2008 werd geconcludeerd dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat het serum 25OHD-gehalte samenhangt met het risico op diabetes mellitus type 2.[2] In recente cohortonderzoeken blijkt zowel een hoge inname als een hoog serum 25OHD-gehalte verband te houden met een lager risico op diabetes mellitus type 2. In posthoc-analyses van interventieonderzoeken is echter geen duidelijk effect te zien van vitamine D-suppletie op glycemische uitkomstmaten bij diabetespatiënten. Of personen met insulineresistentie maar zonder diabetes gebaat zijn bij vitamine D-suppletie is evenmin duidelijk; de resultaten zijn tegenstrijdig. Al met al is onvoldoende duidelijk wat de rol is van vitamine D bij het ontstaan en de progressie van diabetes type 2.[18,113,114] Een meer recente metanalyse vindt daarentegen bij diabetespatiënten en personen met een verminderde glucose tolerantie wel een kleine verbetering in nuchter glucose en insuline resistentie. Deze bevindingen zijn echter onvoldoende sterk om op grond hiervan deze groepen extra vitamine D aan te bevelen.[115]

Conclusie: Het is op basis van observationeel onderzoek aannemelijk dat een hoog serum 25OHD-gehalte samenhangt met een lager risico op diabetes mellitus type 2. Of vitamine D-suppletie het risico op diabetes mellitus type 2 vermindert is onvoldoende aangetoond. (B1[18,113-115])

Vitamine D-suppletie en voortijdig overlijden van postmenopauzale vrouwen

In het suppletieadvies uit 2008 is geconcludeerd dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat het gebruik van 10 tot 20 microgram vitamine D per dag samenhangt met het risico om voortijdig te overlijden.[2]

In een recent systematisch overzichtsartikel van cohortonderzoeken bij mannen en vrouwen heeft men een U-vormig verband gevonden tussen het serum 25OHD-gehalte en het risico om voortijdig te overlijden. Wel was er sprake van een heterogene verzameling onderzoeken, door verschillen in onderzoeksopzet, de bepalingsmethode voor het serum 25OHD-gehalte, en de aanwezigheid van mogelijk verstorende variabelen en de wijze van correctie daarvoor.[116]

In een systematisch overzichtsartikel van vier interventieonderzoeken naar het effect van vitamine D kwam men op een relatief risico van 0,97 voor het effect van vitamine D-suppletie (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,92-1,02). De opgenomen onderzoeken waren oorspronkelijk opgezet om het effect van vitamine D-suppletie op het risico een bot te breken te bestuderen.[7,18] In een ander systematisch overzichtsartikel dat 50 interventieonderzoeken beslaat is een vergelijkbaar effect van suppletie met vitamine D, al dan niet in combinatie met calcium, gevonden op het risico voortijdig te overlijden bij postmenopauzale vrouwen (RR 0,97; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,94-1,00). In de meeste onderzoeken waren de vrouwen 70 jaar of ouder. In dit systematische overzichtsartikel[117] zijn drie[118-120] van de vier onderzoeken[121] uit het in de vorige alinea genoemde systematische overzichtsartikel[63] opgenomen. Wanneer specifiek naar de soort vitamine D wordt gekeken, blijkt alleen suppletie met vitamine D_3, al dan niet in combinatie met calcium, het risico op voortijdig overlijden te verlagen (RR 0,94; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,91-0,98). De meeste onderzoeken betroffen vrouwen in verzorgings- of verpleeghuizen.[117]

Een systematisch overzichtsartikel waarin zowel gegevens op individueel niveau als op onderzoeksniveau zijn bestudeerd vindt op individueel niveau alleen een verlaging van het risico bij suppletie met vitamine D in combinatie met calcium (HR 0,91; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0.84-0,98), maar niet bij suppletie met alleen vitamine D. Analyses op onderzoeksniveau lieten vergelijkbare resultaten zien.[122] De commissie concludeert hieruit dat extra vitamine D al dan niet in combinatie met calcium geen ongewenste effecten heeft op het risico op voortijdig overlijden. Wat betreft een beschermende werking zijn de bevindingen onvoldoende eenduidig.

Conclusie: Het is onvoldoende aangetoond dat vitamine D-suppletie het risico op voortijdig overlijden vermindert bij postmenopauzale vrouwen. (B1[18,117,122])

Toekomstig interventieonderzoek dient meer duidelijkheid op te leveren

Zoals hierboven staat beschreven vinden prospectieve cohortonderzoeken een verband tussen een laag serum 25OHD-gehalte en het risico op colorectale kanker, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2, infecties en auto-immuunziekten. Voor het verkrijgen van meer zekerheid rond de rol van vitamine D bij deze aandoeningen is het vooral wachten tot de uitkomsten van lopende interventieonderzoeken naar het effect van suppletie met vitamine D op bijvoorbeeld kanker,

hart- en vaatziekten en diabetes die over een aantal jaren beschikbaar komen.[114,123]

Voorbeelden van dergelijke onderzoeken uit het clinicaltrials.gov register zijn NCT01169259, de Vitamin D and Omega-3 Trial VITAL, met als uitkomstmaten kanker en hart- en vaatziekten, NCT00736632, Vitamin D, *Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease*, met als uitkomstmaten insulineresistentie en hart- en vaatziekten, NCT01052051, *Clinical Trial of Vitamin D_3 to Reduce Cancer Risk in Postmenopausal Women*, met als uitkomstmaat kanker, en NCT01490502, *Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis*, met als uitkomstmaat terugval van multiple sclerose.

Vooralsnog vindt de commissie deze bevindingen onvoldoende sterk om als uitgangspunt te dienen bij het afleiden van de voedingsnormen en suppletieadviezen. De commissie verwijst hierbij ook naar eerdere situaties waarin uitkomsten van observationeel onderzoek niet werden bevestigd in interventie-onderzoeken (foliumzuur en hart- en vaatziekten) of waarin interventie-onderzoeken zelfs omgekeerde, ongewenste effecten (beta-caroteen en longkanker) bleken op te leveren ten opzichte van observationele onderzoeken.[124-126]

3.2 Keuze voor indicatoren en streefwaarde per leeftijdsgroep

Centraal bij de keuze van indicatoren voor de afleiding van voedingsnormen staan aanwijzingen voor gezondheidseffecten van vitamine D. Uit de evaluatie van mogelijke indicatoren blijkt dat er overtuigende aanwijzingen zijn dat suppletie met vitamine D het risico op rachitis bij kinderen kan verbeteren. Daarnaast is overtuigend aangetoond dat suppletie met vitamine D in combinatie met calcium het risico een bot te breken kan verlagen bij ouderen en is het aannemelijk dat het risico op vallen kan verlagen, met name bij postmenopauzale vrouwen en ouderen met een laag serum 25OHD-gehalte of die niet zelfstandig wonen. De niveaus van vitamine D-suppletie voor de verschillende eindpunten bij ouderen zijn vergelijkbaar. Daarom kiest de commissie als uitgangspunt voor het afleiden van voedingsnormen voor vitamine D het directe effect van vitamine D-inname op de botgezondheid. De commissie maakt bij het afleiden van de normen geen gebruik van intermediaire uitkomstmaten als de calciumabsorptie en de botdichtheid, omdat de betekenis van deze uitkomstmaten voor de gezondheid minder duidelijk zijn dan die van het risico op rachitis, botbreuken en vallen.

Het gaat bij botgezondheid niet alleen om de samenstelling van het bot op jonge leeftijd, maar ook om het garanderen van een goede botsamenstelling op latere leeftijd. Dit betekent dat tijdens de adolescentie een zo groot mogelijke

botdichtheid dient te worden behaald (piekbotmassa) en het botverlies daarna dient te worden geminimaliseerd.[1,7]

In aanvulling op het directe effect van de vitamine D-inname op de botgezondheid, selecteert de commissie als risicofactor voor botgezondheid het serum 25OHD-gehalte. De streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte wordt daarbij afgeleid van de niveaus van suppletie die het risico op rachitis bij jonge kinderen en fracturen bij ouderen vanaf 65 à 70 jaar verminderen.

Voor deze wijze van afleiden is gekozen omdat de bewijsvoering voor het niveau van een effectieve dosering met vitamine D voor de botgezondheid beduidend sterker is dan die voor de streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte, waarbij een beschermend effect op de botgezondheid optreedt. In deze onderzoeken is de vitamine D-dosering duidelijk gedefinieerd, ook al varieerde de mate van therapietrouw aanzienlijk. Het serum 25OHD-gehalte is daarentegen vaak bij slechts een deel van de deelnemers bepaald, waarbij de analysemethoden bovendien weinig nauwkeurig en slecht vergelijkbaar zijn.[127] De bepaling van het serum 25OHD-gehalte is namelijk weinig precies, waardoor het vergelijken van de uitkomsten van onderzoeken lastig is. De bepaling van het serum 25OHD-gehalte gaat in de regel namelijk gepaard met een variatiecoëfficiënt van 15 tot 20%.[7,128] Ook is vaak niet duidelijk in welk seizoen het serum 25OHD-gehalte is gemeten. In grote onderzoeken als de *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA) zijn bepalingen van serum 25OHD-gehaltes beschikbaar uit elk seizoen en wordt daarnaast voor seizoensinvloed gecorrigeerd.[129] Ten slotte is er nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de vraag of er verschil is in de voorspellende waarde voor ziekte tussen het serum 25OHD-gehalte aan het eind van de zomer en aan het eind van de winter.[130]

De meeste beschermende effecten betreffen vitamine D-suppletie in combinatie met calcium. Veel van de onderzoeken naar risico op vallen en fracturen zijn echter uitgevoerd bij bevolkingsgroepen met een lage calciuminname.[2,52] Wel zijn er aanwijzingen dat wanneer de calciuminname voldoet aan de voedingsnorm voor vitamine D ook zonder extra calcium botverlies bij oudere vrouwen tegengaat.[2,65,66] De commissie veronderstelt op grond hiervan dat bij deze adequate calciuminname vitamine D-suppletie ook zonder extra calcium een beschermend effect heeft op het risico een bot te breken.

3.2.1 Voor jonge kinderen tot 4 jaar

Voor jonge kinderen staat de relatie tussen de vitamine D-inname en het risico op rachitis centraal. Verder stelt de commissie de streefwaarde voor het serum

25OHD-gehalte vast op ten minste 30 nmol per liter. Boven deze streefwaarde is bij een voldoende calciuminname het risico op rachitis minimaal.[1,2,7,53,54]

3.2.2 *Voor personen vanaf 70 jaar*

Voor personen vanaf 70 jaar staat het effect van suppletie met vitamine D en calcium op het risico een bot te breken centraal. Daarnaast stelt de commissie de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte voor ouderen vanaf 70 jaar vast op ten minste 50 nmol per liter. Deze streefwaarde is gebaseerd op effecten van suppletie met vitamine D en calcium op het risico een bot te breken.[2,7]

3.2.3 *Voor vrouwen van 4 tot 50 jaar en mannen van 4 tot 70 jaar*

Voor deze leeftijdsgroep ontbreken harde aanwijzingen van een effect van vitamine D-suppletie op de botgezondheid en daarmee over de gewenste streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte.[2,7,127] Wel concludeert een overzichtsartikel op basis van interventieonderzoeken dat het aannemelijk is dat vitamine D-suppletie de botdichtheid bij kinderen en adolescenten met een laag serum 25OHD-gehalte kan verbeteren.[61] Of deze verbetering ook op de lange termijn leidt tot een lager risico op botbreuken is echter niet onderzocht. Op basis van intermediaire maten van botgezondheid als de botdichtheid en calciumabsorptie zou de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte bij 4 tot 70-jarigen mogelijk hoger uitkomen dan 30 nmol per liter.[7] Omdat de betekenis van deze intermediaire maten voor de gezondheid onvoldoende onduidelijk zijn betrekt de commissie deze bevindingen niet bij het afleiden van de voedingsnormen. De commissie gaat bij deze leeftijdsgroep uit van een streefwaarde van ten minste 30 nmol per liter. Deze is afgeleid van de streefwaarde voor jonge kinderen, die is gebaseerd op het risico op rachitis. De invloed van zwangerschap en het geven van borstvoeding komt aan de orde in het volgende hoofdstuk.

3.2.4 *Voor vrouwen van 50 tot 70 jaar*

Voor vrouwen tussen de 50 en 65 à 70 jaar is het aannemelijk dat suppletie met vitamine D en calcium de achteruitgang in botdichtheid kan tegengaan. Er is echter onvoldoende onderzoek naar het effect hiervan bij deze vrouwen op het risico een bot te breken. Het meeste onderzoek hiernaar is namelijk beperkt tot 65-plussers. Dit bemoeilijkt het afleiden van een streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte voor deze groep vrouwen. Op basis van botdichtheidgegevens zou de streefwaarde 50 nmol per liter bedragen.[2] Omdat onduidelijk is wat de gezond-

heidswinst is van een hogere botdichtheid voor deze vrouwen, gaat de commissie bij de afleiding van de voedingsnormen uit van een streefwaarde van ten minste 30 nmol per liter. Wel geeft de commissie bij de suppletieadviezen aan dat vrouwen tussen de 50 en 70 jaar voor de zekerheid een supplement met vitamine D kunnen gebruiken (zie ook hoofdstuk 7 suppletieadviezen voor risicogroepen).

3.3 Vergelijking met andere adviezen

De door de commissie gehanteerde indicatoren en streefwaarden komen grotendeels overeen met eerdere Nederlandse voedingsnormen en suppletieadviezen. Het uitgangspunt in 2008 was dat suppletie met vitamine D gezondheidswinst diende op te leveren.[2] Ook in dit advies stelt de commissie bij de afleiding van voedingsnormen effecten op de gezondheid centraal. Maar anders dan in het suppletieadvies hanteert zij een lagere streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte van ten minste 30 nmol per liter voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar, omdat onvoldoende duidelijk is of suppletie met vitamine D en calcium in deze groep het risico op een botbreuk daadwerkelijk kan verlagen.

In het Amerikaanse voedingsnormenadvies uit 2010 wordt juist voor een geïntegreerde benadering van botgezondheid gekozen. Daarbij wordt gerekend met verbanden die overtuigend zijn (het risico een bot te breken), aannemelijk (botdichtheid) en onvoldoende hard (osteomalacie). Wanneer deze uitkomstmaten samen worden bekeken, blijken er volgens het Amerikaanse advies tussen leeftijdsgroepen grote overeenkomsten in serum 25OHD-gehaltes te bestaan waaronder het risico op ongewenste botgerelateerde effecten verhoogd is of waarboven het juist niet verder afneemt. Deze overeenkomsten bieden, zo betoogt men, ruimte om een serum 25OHD-gehalte te bepalen dat overeenkomt met de gemiddelde behoefte en de aanbevolen hoeveelheid, waarbij 40 nmol per liter correspondeert met de gemiddelde behoefte, en 50 nmol per liter met de aanbevolen hoeveelheid.[7] Zoals in de inleiding al aangegeven, onderschrijft de commissie deze werkwijze niet. Zij vindt dat de concepten ‘gemiddelde behoefte’ en ‘aanbevolen hoeveelheid’ alleen moeten verwijzen naar de inname en niet naar een biochemische indicator.

Op grond van bevindingen uit onderzoek naar ondermeer de relatie tussen het serum 25OHD-gehalte en het risico op kanker en hart- en vaatziekten wordt door sommige onderzoekers gepleit voor een streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte boven de 75 of 100 nmol per liter, en bijgaande innames van 25 microgram per dag voor kinderen en 50 microgram per dag voor volwassenen, in combinatie met zonlichtblootstelling.[131,132] Deze streefwaardes zijn veelal gebaseerd op observationele onderzoeken waarin het risico afneemt naarmate het serum

25OHD-gehalte hoger is. De gezondheidseffecten van deze doseringen zijn echter nog nagenoeg niet in interventieonderzoek geëvalueerd. Ook de lange-termijneffecten van dergelijke inames zijn nog nauwelijks onderzocht.[2,17]

In dit advies gelden de streefwaarde van ten minste 30 nmol per liter voor personen tot 70 jaar en van ten minste 50 nmol per liter voor personen van 70 jaar en ouder als minimumgehaltes op individueel niveau die het hele jaar gewaarborgd moeten zijn.

3.4 Conclusie

Als belangrijkste indicator voor het afleiden van voedingsnormen voor vitamine D kiest de commissie voor botgezondheid. Te weinig vitamine D kan de botgezondheid verminderen. Bij jonge kinderen vertaalt dat zich in het risico op rachitis en bij ouderen vanaf 70 jaar in het risico op botbreuken. Daarnaast geldt bij ouderen als indicator het risico op vallen. De benodigde dosering voor de preventie van dit eindpunt komt overeen met die voor de preventie van botbreuken. In aanvulling hierop hanteert de commissie het serum 25OHD-gehalte als indicator voor de botgezondheid.

Voor jonge kinderen tot 4 jaar stelt de commissie de streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte vast op ten minste 30 nmol per liter, omdat bij deze streefwaarde het risico op rachitis bij een voldoende calciuminname minimaal is. De commissie stelt de streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte vast op ten minste 50 nmol per liter voor personen vanaf 70 jaar. Deze streefwaarde is gebaseerd op de effecten van suppletie met vitamine D en calcium op het risico een bot te breken.

Voor andere groepen ontbreken harde gegevens over het effect van vitamine D op de botgezondheid en de bijbehorende streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte. Daarom kiest de commissie ervoor de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte af te leiden van die bij jonge kinderen, die is gebaseerd op het risico op rachitis. De commissie stelt de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte bij 4 tot 70-jarigen vast op ten minste 30 nmol per liter.

Hoofdstuk 4

Invloeden op de behoefte

Uitgangspunt bij het vaststellen van de voedingsnormen voor vitamine D is dat een onvoldoende blootstelling aan zonlicht plaatsvindt. In de praktijk kan blootsteling aan zonlicht in Nederland bijdragen aan de vitamine D voorziening. Het effect daarvan verschilt met de huidskleur. Die aspecten worden in hoofdstuk 6 besproken. In dit hoofdstuk komen andere factoren aan de orde die van invloed zijn op de behoefte aan vitamine D: zwangerschap, borstvoeding geven, etniciteit, overgewicht en obesitas, en calciuminname.[1,2,7] De commissie beoordeelt daarbij of deze mogelijke invloeden moeten meewegen bij de afleiding van de nieuwe Nederlandse voedingsnormen voor vitamine D.

4.1 Zwangerschap

Zwangerschap lijkt de behoefte aan vitamine D niet te verhogen.[7] Wel suggereert observationeel onderzoek een verband tussen een laag serum 25OHD-gehalte vroeg in de zwangerschap en een aantal complicaties tijdens de zwangerschap en in de foetale skeletontwikkeling, en bij de groei en rijping van het immuunsysteem. Het gebrek aan interventie-onderzoeken, heterogeniteit tussen de onderzoekspopulaties en kleine steekproeven met onvoldoende controle op verstorende factoren bij observationele onderzoeken maken harde conclusies rond de betekenis van extra vitamine D tijdens de zwangerschap lastig.[133-137] Ook is onbekend wat het effect is van de toename van bloedvolume en vetweefsel tijdens de zwangerschap op het serum 25OHD-gehalte. Wel wijzen drie inter-

ventieonderzoeken in de richting van een beschermend effect van suppletie met 20 tot 30 microgram vitamine D per dag op het risico een kind met een laag geboortegewicht (< 2500 gram) te krijgen (RR 0,48, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,23-1,01).[136] Verder weten we dat een ernstig vitamine D-tekort bij zwangere vrouwen kan leiden tot gezondheidsklachten als spierpijn en vermoeidheid en, in zeer ernstige gevallen, tot stuipen bij de pasgeborenen.[138]

In het Nederlandse voedingsnormenadvies uit 2000 zijn de vitamine D-normen voor vrouwen die zwanger zijn hoger dan die voor andere vrouwen van dezelfde leeftijd, ook al wordt geconstateerd dat het weinige dat bekend is niet duidt op een verhoogde behoefte. Wel wordt het aannemelijk geacht dat de zwangere vrouw vitamine D-suppletie nodig heeft om een dusdanige hoeveelheid calcium uit de voeding te kunnen opnemen dat zij in haar eigen calciumbehoefte en die van het foetus kan voorzien. Omdat het gaat om de belangen van moeder en kind, zijn destijds zekerheidshalve hogere voedingsnormen vastgesteld.[1] Het suppletieadvies uit 2008 is niet ingegaan op de vraag of zwangerschap de behoefte aan vitamine D verhoogt.[2]

In het Amerikaanse voedingsnormenadvies wordt geconcludeerd dat de behoefte aan vitamine D voor vrouwen die zwanger zijn niet verhoogd is ten opzichte van andere vrouwen.[7] De belangrijkste redenen hiervoor zijn (1) dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat het serum 25OHD-gehalte tijdens zwangerschap geassocieerd is met de botdichtheid van de moeder en (2) dat bij een vitamine D-tekort of bepaalde erfelijke afwijkingen* geen invloed waarneembaar is van het serum 25OHD-gehalte van de moeder op de botdichtheid van het kind.

Maar het Amerikaanse advies maakt ook melding van twee onderzoeken die wel een effect vinden. In het ene is een lagere botdichtheid bij de pasgeborene gevonden bij een serum 25OHD-gehalte van de zwangere onder de 40 nmol per liter. In het andere is bij een serum 25OHD-gehalte onder de 50 nmol per liter een verminderde botdichtheid gevonden bij de nakomelingen op negenjarige leeftijd. Daarom is in het Amerikaanse voedingsnormenadvies de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte, en daarmee de voedingsnorm, even hoog (50 nmol per liter) als die voor vrouwen die niet zwanger zijn.[7] Wanneer deze bevindingen in samenhang met bevindingen uit andere onderzoeken worden bekeken, zijn ze onvoldoende sterk om op grond hiervan hogere normen af te leiden voor vrouwen die zwanger zijn.[133-137]

Conclusie: De behoefte aan vitamine D van zwangere vrouwen is gelijk aan die van andere vrouwen.

* Afwezigheid vitamine D-receptor of 1alfa-hydroxylase.

4.2 Geven van borstvoeding

Het geven van borstvoeding lijkt de behoefte aan vitamine D van de moeder nauwelijks te verhogen. Borstvoeding bevat namelijk slechts 0,4 tot 0,6 microgram vitamine D per liter.[1]

Toch zijn in het Nederlandse advies uit 2000 de voedingsnormen voor vrouwen die borstvoeding geven zekerheidshalve hoger gesteld dan die voor andere vrouwen van dezelfde leeftijd, al wordt tegelijk geconcludeerd dat er weinig bekend is over de vitamine D-behoefte tijdens lactatie en dat het weinige dat wel bekend is niet duidt op een verhoogde behoefte. Het suppletieadvies uit 2008 is niet ingegaan op de vraag of het geven van borstvoeding de behoefte aan vitamine D verhoogt.[2]

Het Amerikaanse voedingsnormenadvies concludeert dat de behoefte aan vitamine D voor vrouwen die borstvoeding geven niet verhoogd is ten opzichte van vrouwen die geen borstvoeding geven.[7] Hiervoor wordt als reden aangevoerd dat borstvoeding - bij gebruikelijke niveaus van vitamine D-inname door de moeder - slechts zeer weinig vitamine D bevat, tenzij vrouwen die borstvoeding geven 100 of meer microgram vitamine D per dag gebruiken.[7]

Anders is het voor de zuigelingen die borstvoeding krijgen: om een vitamine D-tekort bij hen te voorkomen is het van groot belang dat ze een supplement met vitamine D krijgen.[2]

Conclusie: De behoefte aan vitamine D van vrouwen die borstvoeding geven is nauwelijks verhoogd.

4.3 Etnische achtergrond

Het meeste onderzoek naar vitamine D, het serum 25OHD-gehalte en de gezondheid betreft blanke personen, met huidtype I-III. Of deze gegevens ook van toepassing zijn op personen met een donkere huidskleur, huidtype IV-VI, is nog slechts zeer beperkt onderzocht. Het al wel beschikbare onderzoek wijst echter uit dat het serum 25OHD-gehalte van Nederlanders afkomstig uit Turkije, Marokko, India of de sub-Sahara niet wezenlijk verschilt van het gehalte bij mensen in het land van afkomst.[139]

Ander onderzoek suggereert dat het effect van een laag serum 25OHD-gehalte op het risico een bot te breken en de botdichtheid mogelijk niet voor alle etnische bevolkingsgroepen gelijk is. Bij deelneemsters aan het *Women's Health Initiative*-onderzoek hing een relatief minder hoog serum 25OHD-gehalte (min-

der dan of gelijk aan 44 nmol per liter) bij vrouwen met een lichte huidskleur samen met een hoger botbreukrisico, terwijl bij vrouwen met een Afrikaanse of Aziatische achtergrond het omgekeerde het geval was.[140,*] In de *National Health and Nutrition Examination Survey* werd wel een verband tussen het serum 25OHD-gehalte en de botdichtheid bij volwassenen met een lichte huidskleur vastgesteld, maar niet bij volwassenen met een Afrikaanse achtergrond.[141]

Meer in het algemeen hebben mensen met een Afrikaanse achtergrond een lager serum 25OHD-gehalte dan mensen met een lichte huidskleur, maar ook een lager risico om een bot te breken.[7,142] Er zijn verschillende factoren die hierbij een rol spelen. Zo is de botmassa groter bij personen met een Afrikaanse achtergrond dan bij personen met een lichte huidskleur. Wel lijkt de botmassa na de menopauze sneller af te nemen bij vrouwen met een Afrikaanse achtergrond dan bij vrouwen met een lichte huidskleur.[143] Andere potentieel beschermende factoren zijn het vaker voorkomen van obesitas, de lagere bot-*turnover*, de microarchitectuur van het bot, de geometrie van het bot, een efficiënte calciumhuishouding, de lichaamssamenstelling, het valpatroon en de erfelijke aanleg. Dat neemt niet weg dat ook bij oudere mensen met een Afrikaanse achtergrond het absolute risico om een bot te breken aanzienlijk is.[7,144,145] Specifiek voor Aziatische vrouwen is als beschermende factor de korte heupas genoemd.[146]

De commissie is van mening dat bovenstaande gegevens erop duiden dat vrouwen met een Afrikaanse of Aziatische achtergrond mogelijk minder ernstige klachten hebben als gevolg van een laag serum 25OHD-gehalte dan vrouwen met een westerse achtergrond.

Bij eerdere Nederlandse en Amerikaanse adviezen gelden dezelfde normen voor mensen met een lichte als met een donkere huidskleur, omdat onvoldoende duidelijk is of effecten van een laag serum 25OHD-gehalte op het risico een bot te breken verschillen tussen personen met een verschillende etnische achtergrond.[2,7] Dit geldt niet alleen voor mensen met een Afrikaanse of Aziatische achtergrond, maar bijvoorbeeld ook voor mensen met een Mediterrane of Arabische achtergrond. Dat neemt niet weg dat de aanmaak van vitamine D in de huid bij gelijke, alledaagse blootstelling aan zonlicht in een donkere huid lager is dan in een lichte huid. Een gezonde voeding volgens Richtlijnen goede voeding kan deze lagere aanmaak onvoldoende compenseren. In hoofdstuk 7 gaat de commissie in op suppletieadviezen voor mensen met een donkere huidskleur.[2-4]

* Hoe deze bevindingen zich verhouden tot de aanvaardbare bovengrenzen van inname valt buiten het bestek van dit advies.

Conclusie: Het is mogelijk dat de behoefte aan vitamine D en calcium anders is voor mensen met een Afrikaanse en mogelijk ook Aziatische achtergrond dan voor mensen met een lichte huidskleur, uitgaande van het risico op botbreuken. Er is echter te weinig goed onderzoek beschikbaar om aparte voedingsnormen op te stellen voor personen met een Afrikaanse achtergrond. Daarom formuleert de commissie op grond van het botbreukrisico geen aparte waarde voor mensen van verschillende etnische achtergrond. In hoofdstuk 7 komt nog wel de invloed van zonlicht aan de orde.

4.4 Overgewicht

Er bestaat een omgekeerd verband tussen de hoeveelheid vet in het lichaam en het serum 25OHD-gehalte.[2,7] Een verklaring hiervoor is dat personen met overgewicht en obesitas mogelijk minder buitenkomen of minder supplementen met vitamine D gebruiken.[147] Een andere verklaring voor het omgekeerde verband is een overmatige opslag of verdunning van vitamine D in extracellulaire vloeistof of in vetweefsel, waardoor het serum 25OHD-gehalte lager is dan bij personen met een wenselijk gewicht.[148-150] Een deel van de onderzoeken vindt namelijk dat bij een gelijke extra inname van vitamine D of bij gelijke zonlichtblootstelling, de stijging in het serum 25OHD-gehalte kleiner is bij personen met overgewicht of obesitas dan bij personen met een normaal gewicht, al zijn de bevindingen niet geheel consistent.[150-153]

Personen met overgewicht en obesitas hebben een hoger risico op vallen dan personen met een laag gewicht, maar hun risico op botbreuken is weer lager door hun hogere botdichtheid, en de bufferende werking van het vet rond bijvoorbeeld de heup.[2,154] Afvallen met een energiebeperkt dieet leidt tot een lagere botdichtheid, terwijl het serum 25OHD-gehalte stijgt.[155]

In het eerdere Amerikaanse voedingsnormenadvies en het Nederlandse suppletieadvies zijn personen met overgewicht en obesitas niet als aparte risicogroep aangemerkt.[2,7]

Conclusie: Personen met overgewicht en obesitas hebben vaker een laag serum 25OHD-gehalte. Omdat onduidelijk is of dit bij hen gepaard gaat met een verhoogd risico op gezondheidsklachten, leidt de commissie voor deze groep geen aparte voedingsnormen af.

4.5 Inname van calcium

De effecten van vitamine D en calcium zijn in het lichaam sterk met elkaar verbonden. Bij een lage calciuminname lijkt de vitamine D-behoefte toe te nemen.[1] Er zijn dan ook veel onderzoeken die de gezondheidseffecten van vitamine D en calcium in hun samenhang bekijken. Maar dat maakt het vervolgens wel lastig om de gezondheidseffecten van de beide voedingsstoffen te onderscheiden.[7]

Bij eerdere voedingsnormen en suppletieadviezen voor vitamine D is uitgegaan van een adequate calciuminname, vastgesteld op 1,0 gram calcium per dag voor de leeftijdsgroep 19 tot en met 50 jaar*.[1,2,7] De commissie heeft onvoldoende gegevens om voedingsnormen voor vitamine D op te stellen die gelden bij een lage calciuminname.

Voedselconsumptiegegevens wijzen uit dat bij de meeste personen in de leeftijd van 7 tot en met 69 jaar de gemiddelde calciuminname boven de adequate inname ligt. Bij een paar groepen personen ligt de gemiddelde calciuminname onder de adequate inname. Dit is het geval bij adolescenten (850 milligram per dag voor meisjes en 1.000 milligram per dag voor jongens) en vrouwen tot 30 jaar (900 milligram per dag) en vanaf 50 jaar (1.000 milligram per dag).[41] In vergelijking met de inname door personen met een Nederlandse achtergrond lag de gemiddelde inname van calcium door Turkse en Marokkaanse vrouwen en hun achtjarige kinderen (ongeveer 600 milligram per dag) aanzienlijk lager.[156,157] Dit geldt ook voor jongvolwassen mannen (ongeveer 870 milligram per dag) en vrouwen (ongeveer 500 milligram per dag) met een Turkse, Marokkaanse of Surinaamse achtergrond.[44,158] Dit geldt mogelijk ook voor personen met andere niet-westerse achtergronden, omdat lactose intolerantie bij deze groepen veel voorkomt.[159] Bij bewoners van verpleeghuizen ligt de mediane calciuminname op 750 milligram per dag.[160]

De Nederlandse normen zijn gebaseerd op het bereiken van een zo hoog mogelijke piekbotmassa rond de leeftijd van 30 jaar en het minimaliseren van de vermindering van de botmassa met de leeftijd. Gezien het relatief kleine verschil tussen de gemiddelde inname van calcium door personen met een Nederlandse

* De adequate calciuminname is vastgesteld op 0,21 gram per dag voor borstgevoede zuigelingen tot 6 maanden en 0,32 gram per dag voor flesgevoede zuigelingen tot 6 maanden, 0,45 gram per dag voor kinderen van 6 tot 12 maanden, 0,5 gram per dag voor kinderen van 1 tot en met 3 jaar, 0,7 gram per dag voor kinderen van 4 tot en met 8 jaar en 1,2 gram per dag voor jongens van 9 tot en met 18 jaar en 1,1 gram per dag voor meisjes van 9 tot en met 18 jaar, 1,1 gram per dag voor de leeftijdsgroep van 51 tot en met 70 jaar, 1,2 gram per dag voor de leeftijdsgroep vanaf 71 jaar en 1,0 gram per dag voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

achtergrond en de adequate inname, verwacht de commissie geen nadelige gezondheidseffecten van de huidige inname. Of dit wel het geval is bij personen met een niet-Nederlandse achtergrond is de vraag. Onderzoek wijst uit dat pas bij een inname van 400 milligram calcium per dag of minder het risico op botbreuken toeneemt bij mensen met een verhoogd risico op osteoporose.[7,75,161,162]

Conclusie: De voedingsnormen voor vitamine D gelden bij een adequate inname van calcium. Personen met een Turkse, Marokkaanse of Surinaamse achtergrond hebben een lage calciuminname. Of dit bij hen tot een groter risico op botbreuken leidt is echter onbekend.

4.6 Conclusie

De voedingsnormen voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven zijn even hoog zijn als voor andere vrouwen. Er zijn namelijk geen aanwijzingen dat een zwangerschap of borstvoeding geven de behoefte aan vitamine D sterk beïnvloeden.

Ook hoeven geen aparte voedingsnormen te worden opgesteld afhankelijk van huidskleur, uitgaande van de botgezondheid als indicator. Het is nog onduidelijk of personen met een Afrikaanse en mogelijk ook Aziatische achtergrond een andere vitamine D-behoefte hebben als personen met een lichte huidskleur. Wel is duidelijk dat bij mensen met een donkere huid een gezonde voeding de lagere bijdrage van zonlicht aan de vitamine D-voorziening onvoldoende kan compenseren. Hiervoor is suppletie nodig.

Voor personen met overgewicht en obesitas stelt de commissie geen aparte voedingsnormen vast, omdat bij hen onduidelijk is of de lagere vitamine D-status ook extra nadelige gezondheidseffecten heeft.

Ten slotte gaat de commissie ervan uit dat de voedingsnormen voor vitamine D gelden bij een adequate inname van calcium. De commissie signaleert dat bepaalde bevolkingsgroepen met een niet-westerse achtergrond een lage calciuminname hebben. Er zijn echter te weinig gegevens om voedingsnormen af te leiden die specifiek bij een lage calciuminname gelden.

Hoofdstuk 5

Afleiden van de voedingsnormen

In dit hoofdstuk komt de afleiding van de voedingsnormen voor vitamine D aan de orde, rekening houdend met een onvoldoende blootstelling aan zonlicht. De voedingsnormen worden volgens een van de 'klassieke' methodes afgeleid (bijlage D). Daarbij worden verschillende groepen onderscheiden. Als eerste wordt gekeken naar kinderen tot 1 jaar en kinderen van 1 tot 4 jaar. Vervolgens bespreekt de commissie voor personen van 4 tot 70 jaar en voor mensen van boven de 70 eerst een aantal schattingen van de behoefte. Aansluitend stelt ze dan de voedingsnormen vast, waarbij ze om schijnnauwkeurigheid te voorkomen de voedingsnormen op eenheden van 10 microgram per dag afrondt. Als laatste worden de afgeleide normen vergeleken met eerdere Nederlandse en Amerikaanse voedingsnormen.

5.1 Voedingsnormen voor jonge kinderen

5.1.1 Adequate inname bij kinderen tot 1 jaar

Een verschijnsel van een ernstig vitamine D-tekort bij kinderen is rachitis. Het risico op rachitis neemt bij een voldoende calciuminname toe naarmate het serum 25OHD-gehalte verder onder de 30 nmol per liter ligt.[7] In Nederland en andere Europese landen is rachitis vrijwel verdwenen door de invoering van suppletie met 10 microgram vitamine D per dag bij zuigelingen en jonge kinderen.[2]

In hoofdstuk 3 is vastgesteld op basis van twee interventieonderzoeken dat suppletie met 7,5 tot 10 microgram vitamine D per dag het risico op rachitis vermindert.[54] Verder duidt zeer beperkt onderzoek naar de relatie tussen vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte in deze groep erop dat deze inname bij een groot deel van de zuigelingen het serum 25OHD-gehalte boven de 30 nmol per liter waarborgt.[1,7] Daarmee lijkt een inname die binnen deze marges valt in de behoefte te voorzien van kinderen tot 1 jaar.[7] Met het oog op de hoge groeisnelheid heeft de commissie de adequate inname vastgesteld op 10 microgram per dag.

5.1.2 Adequate inname bij kinderen van 1 tot 4 jaar

Net als bij kinderen onder de 1 jaar, is het bij kinderen van 1 tot 4 jaar aannemelijk dat 10 microgram vitamine D per dag het risico op rachitis minimaliseert en een serum 25OHD-gehalte boven de 30 nmol per liter waarborgt.[1,7,54] Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor deze groep dat een streefwaarde van ten minste 50 nmol per liter gezondheidswinst oplevert ten opzichte van ten minste 30 nmol per liter. Op grond van het bovenstaande en met het oog op de hoge groeisnelheid op deze leeftijd, leidt de commissie voor deze groep een adequate inname af van 10 microgram per dag.

5.2 Schatting van de behoefte vanaf 4 jaar

In deze paragraaf komen vier verschillende methoden om de behoefte te schatten aan de orde: ter preventie van botbreuken en aan de hand van de relatie tussen de vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte: op basis van studiegemiddeldes, individuele gegevens en dosis-respons gegevens.

5.2.1 Schatting op basis van risico botbreuken

Voor vitamine D zijn er overtuigende aanwijzingen dat 10 tot 20 microgram per dag in combinatie met calcium het risico op botbreuken bij mensen vanaf 70 jaar vermindert. Dit niveau van inname kan dan ook een uitgangspunt vormen voor het afleiden van de voedingsnormen bij deze leeftijdsgroep.

5.2.2 Schatting op basis van gemiddeldes

In het Amerikaanse voedingsnormenadvies uit 2010 is de relatie tussen de vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte bij onvoldoende blootstelling aan

zonlicht beschreven voor kinderen, adolescenten en mannen en vrouwen van jonge, middelbare en oudere leeftijd.[7] Inmiddels is echter nog een nieuwe analyse beschikbaar gekomen van onderzoek naar het verband tussen de vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht.[163] Beide analyses zijn gebaseerd op de gemiddelde vitamine D-inname en het gemiddelde serum 25OHD-gehalte per onderzoek of behandeling binnen het onderzoek, waardoor tussenpersoonsvariatie geen rol speelt. Het gaat bij de schattingen om het effect van de totale vitamine D-inname op het serum 25OHD-gehalte ten opzichte van daling vanaf een zomers niveau. De mate waarin vitamine D uit de lichaamsvoorraad die in de zomer is aangemaakt van invloed is op de relatie tussen vitamine D-inname en serum 25OHD-gehalte is onbekend. Het Amerikaanse voedingsnormenrapport veronderstelt dat de invloed van de lichaamsvoorraad klein is.[7] De commissie is van mening dat deze invloed waarschijnlijk niet te verwaarlozen is, maar kan deze niet kwantificeren.

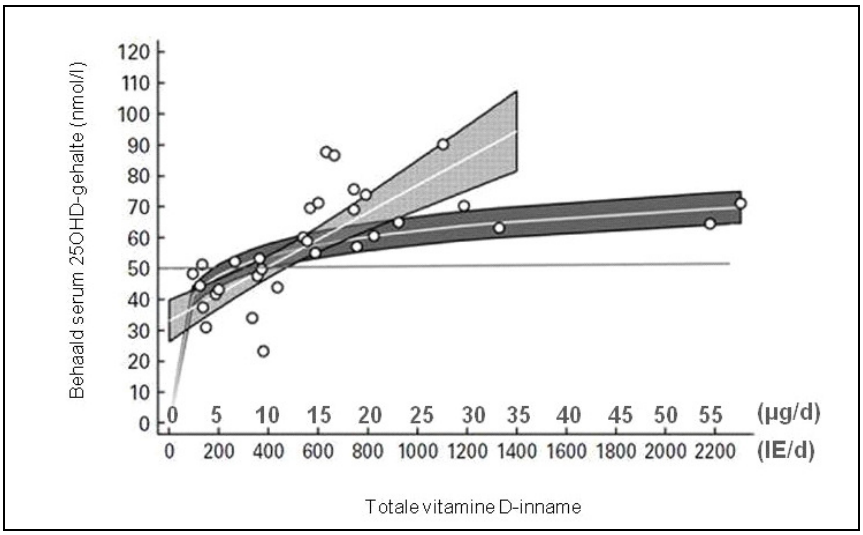
In de nieuwe analyse hebben Cashman en collega's deels gebruik gemaakt van andere onderzoeken dan in het oorspronkelijke Amerikaanse advies, onder meer omdat zij andere insluitingcriteria hebben gehanteerd. Zo moest de onderzoeksduur ten minste 6 weken bedragen in plaats van 4 tot 5 weken, is ook onderzoek naar de combinatie van vitamine D en calcium opgenomen, en is één meer recent onderzoek meegenomen.[7,163]

Cashman en collega's hebben het verband tussen de vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte zowel beschreven met een logaritmisch model, net als in het Amerikaanse voedingsnormenadvies, als met een lineair model. Bij innames tussen de 5 en 15 microgram per dag lopen de schattingen van het logaritmische en lineaire model weinig uiteen (figuur 3, tabel 7).[163]

In het onderzoek van Cashman en collega´s komen serum 25OHD-gehaltes rond de 30 nmol per liter onvoldoende voor om een goede schatting te geven van de inname die nodig is om boven de 30 nmol per liter te blijven. Op basis van het logaritmische model zou 1 microgram per dag voldoende zijn om de streefwaarde te halen, maar deze schatting acht de commissie niet betrouwbaar. Bij gebruik van het lineaire model is geen schatting mogelijk, omdat er geen formule vermeld wordt voor de schatting van de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval.

Er zijn wel voldoende gegevens voor een schatting van de inname die nodig is om een streefwaarde van ten minste 50 nmol per liter voor het serum 25OHD-gehalte te halen. Volgens het logaritmische model heeft 50% van de mensen die 6 microgram per dag gebruiken voldoende en is dat 97,5% van de mensen die 10 microgram per dag gebruiken. Volgens het lineaire model heeft 50% van de mensen die 10 microgram per dag gebruiken een serum 25OHD-gehalte boven de 50

nmol per liter. Bij de mensen die 12 microgram per dag gebruiken zou dat zelfs 97,5% zijn.[163]



Figuur 3 Behaald serum 25OHD-gehalte als functie van de totale vitamine D-inname in Noord Europa (> 49,5 graden noorderbreedte) en Antarctica (78 graden zuiderbreedte) gedurende de winter, wanneer effectieve zonlichtblootstelling voor de aanmaak van vitamine D in de huid minimaal is.[163] Gegevens van verschillende leeftijdsgroepen zijn samen geanalyseerd, omdat er geen significante verschillen waren in het verband tussen inname van vitamine D en het serum 25OHD-gehalte tussen de groepen.[7] Gemiddelde reacties (witte lijnen) en 95%-betrouwbaarheidsinterval op basis van een lineair meta-regressiemodel na natuurlijke logaritmische transformatie (donker grijs, curvilineair model) en zonder transformatie (licht grijs, lineair model) van de totale vitamine D-inname. De hoogste totale inname bedroeg 35 microgram (1400 internationale eenheden). De figuur is met toestemming van Cambridge University Press overgenomen uit: *Cashman et al. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake – serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. British Journal of Nutrition 2011; 106(11): 1638-1648.*[163]

Tabel 7 Klassieke afleiding van individuele niveaus van inname waarbij 50% en 97,5% van de bevolking een serum 25OHD-gehalte boven de 30 en 50 nmol per liter hebben. [163]

Regressiemodel		P97,5
Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l		
Logaritmische regressiemodel Cashman 2011		0,9 µg/dag
Lineair regressiemodel Cashman 2011		Niet gerapporteerd
Serum 25OHD-gehalte > 50 nmol/l	P50	P97,5
Logaritmische regressiemodel Cashman 2011	6 µg/dag	10 µg/dag
Lineair regressiemodel Cashman 2011	10 µg/dag	12 µg/dag

5.2.3 *Schatting op basis van individuele gegevens*

In een serie onderzoeken uitgevoerd door Cashman en collega's is op grond van individuele gegevens het niveau van vitamine D-inname bepaald dat nodig is om een bepaald serum 25OHD-gehalte te bereiken.[164-166] Deze onderzoeken bestudeerden het effect van verschillende niveaus van suppletie op het serum 25OHD-gehalte bij adolescente meisjes, jongvolwassenen en ouderen tijdens de herfst en winter. Hierbij is ook de gebruikelijke vitamine D-inname bepaald. De uitgangswaarde van het serum 25OHD-gehalte aan het begin van de onderzoeken varieerde van 50 tot 70 nmol per liter, wat overeenkomt met gemiddelde Nederlandse serum 25OHD-gehaltes.[167] Net als bij schattingen op basis van de gemiddelde gegevens in 5.2.2 gaat het bij de schattingen op basis van de individuele gegevens om het effect van de totale vitamine D-inname op het serum 25OHD-gehalte na daling vanaf een zomers niveau. Omdat in deze onderzoeken pas aan het einde van de winter serum 25OHD-gehalte is bepaald (na 22 weken interventie), is de invloed van de in de zomer opgebouwde lichaamsvoorraad vitamine D naar alle waarschijnlijkheid kleiner dan bij de schattingen op basis van de gemiddelde gegevens, waar de interventieduur ten minste 6 weken diende te bedragen.

Op grond van deze gegevens is geschat wat de benodigde vitamine D-inname is waarbij de helft van de bevolking en nagenoeg iedereen een serum 25OHD-gehalte van boven de 25, 37,5 en 50 nmol per liter verkrijgt (tabel 8).

Tabel 8 Geschatte vitamine D-behoefte om een serum 25OHD-gehalte boven de 25, 37,5 en 50 nmol per liter te bewerkstelligen bij de helft (P50) of 97,5% (P97,5) van adolescente meisjes en volwassenen onder en boven de 65 jaar.[164-166]

	P50	P97,5
Serum 25OHD-gehalte > 25 nmol/l		
Adolescente meisjes	0,2 (0-1,7)	8,3 (7,3-9,4)
Volwassenen 20-40 jaar	- [a]	8,7 (6,5-11,1)
Volwassenen vanaf 64 jaar	- [a]	8,6 (6,4-10,4)
Serum 25OHD-gehalte > 37,5 nmol/l		
Adolescente meisjes	5,3 (4,4-6,1)	13,5 (12,2-14,8)
Volwassenen 20-40 jaar	2,3 (0,0-4,2)	19,9 (17,2-23,5)
Volwassenen vanaf 64 jaar	- [a]	17,2 (15,4-19,4)
Serum 25OHD-gehalte > 50 nmol/l		
Adolescente meisjes	10,4 (9,7-11,1)	18,6 (16,7-20,5)
Volwassenen 20-40 jaar	10,2 (8,9-11,4)	28,0 (24,2-32,8)
Volwassenen vanaf 64 jaar	7,1 (5,2-8,5)	24,7 (21,9-27,7)

a Geen schatting mogelijk.

Bij een streefwaarde van ten minste 25 en 37,5 nmol per liter was alleen een schatting mogelijk van de inname die naar verwachting nodig is om bij nagenoeg de hele bevolking een serum 25OHD-gehalte van boven de 30 nmol per liter te waarborgen. Op basis van interpolatie schat de commissie dat deze streefwaarde bij een vitamine D-inname van 11 tot 15 microgram per dag wordt bereikt.

Wel is op basis van deze gegevens af te leiden bij welke inname de helft en nagenoeg de hele bevolking de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte van ten minste 50 nmol per liter halen. In dat geval bedraagt de inname waarbij de helft van de bevolking de streefwaarde haalt naar schatting 10 microgram per dag. De inname waarbij 97,5% van de bevolking de streefwaarde haalt komt volgens dit model dan bij 20 tot 25 microgram per dag te liggen.[164-166]

Een punt is nog wel dat bij de schattingen van de niveaus van inname waarbij nagenoeg iedereen de streefwaarde haalt de totale variatie in meetwaarden is meegenomen: dus niet alleen de tussenpersoonsvariatie maar ook de binnenpersoonsvariatie, die onder andere de variatie van de meetmethode omvat. Dit betekent dat de adequate inname en aanbevolen hoeveelheid die zijn afgeleid van individuele gegevens naar alle waarschijnlijkheid aan de hoge kant zullen liggen.[168] Daarnaast is het de vraag of de waarden representatief zijn voor bijvoorbeeld kinderen, adolescenten en volwassenen met een donkere huidskleur en vrouwen die zwanger zijn.[168]

5.2.4 Schatting op basis van dosis-respons relatie

De behoefte kan ook worden afgeleid op basis van de dosis-responsrelatie tussen de extra inname van vitamine D en het serum 25OHD-gehalte.

De stijging van het serum 25OHD-gehalte is relatief groter bij vitamine D-doses tot 25 microgram per dag, bij een aanvangswaarde van het serum 25OHD-gehalte onder de 40 nmol per liter, en wanneer de suppletie minstens drie maanden duurt.[7,18,52,169-171] Er zijn geen duidelijke leeftijdsverschillen gevonden in de mate waarin het serum 25OHD-gehalte stijgt bij extra vitamine D.[7,164-166,172]

Er is slechts een beperkt aantal onderzoeken waarin er rekening mee is gehouden dat de relatie tussen vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte niet lineair is: de stijging in het serum 25OHD-gehalte per microgram vitamine D lijkt kleiner te worden naarmate het niveau van inname en het serum 25OHD-gehalte hoger worden.[7] Gallagher en collega's hebben deze niet-lineaire dosis-respons relatie onderzocht bij niveaus van suppletie variërend van 10 tot 120 microgram vitamine D per dag bij postmenopauzale vrouwen van 57 tot 90 jaar in Nebraska met een gemiddeld serum 25OHD-gehalte van 38 nmol per liter. Zij komen tot de conclusie dat bij een streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte

van ten minste 50 nmol per liter de gemiddelde behoefte 10 microgram per dag bedraagt en de aanbevolen hoeveelheid 15 microgram per dag.[150]

Daarnaast hebben Autier en collega's in een systematisch overzichtsartikel de niet-lineaire relatie tussen de verandering in serum 25OHD-gehalte in relatie tot uitgangswaarde van het serum 25OHD-gehalte en niveau van suppletie in kaart gebracht. Zij schatten dat bij een uitgangswaarde van het serum 25OHD-gehalte van 10 nmol per liter, 10 microgram vitamine D extra per dag het serum 25OHD-gehalte gemiddeld 30 nmol per liter laat stijgen (95%-betrouwbaarheidsinterval 3 tot 58 nmol per liter). Bij een uitgangswaarde van 50 nmol per liter bedraagt de stijging bij deze dosis gemiddeld 18 nmol per liter (95%-betrouwbaarheidsinterval -30 tot +68 nmol per liter). De betrouwbaarheidsintervallen rond de schattingen zijn breed, wat de grote onzekerheid rond de schattingen aangeeft.[171]

De commissie acht deze gegevens onvoldoende bruikbaar voor het afleiden van de voedingsnormen. Bij de schattingen in het onderzoek van Autier en collega's is de gebruikelijke inname van vitamine D niet betrokken en is de dosis-respons relatie niet apart onderzocht bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht.[171] Voor de afleiding van de voedingsnormen geeft de commissie de voorkeur aan gegevens over de relatie tussen de totale vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht.

5.3 Voedingsnormen voor personen vanaf 4 jaar

Voor personen van 4 tot 70 jaar stelt de commissie een adequate inname vast. De gemiddelde behoefte en daarmee de aanbevolen hoeveelheid zijn in deze groep niet precies te bepalen. Voor ouderen is wel een gemiddelde behoefte en dus een aanbevolen hoeveelheid af te leiden.

5.3.1 Adequate inname voor personen van 4 tot 70 jaar

De aanwijzingen voor een beschermend effect van extra vitamine D op de botgezondheid zijn voor personen van 4 tot 70 jaar beperkt. Zo concludeert een overzichtsartikel op basis van interventieonderzoeken dat het aannemelijk is dat vitamine D-suppletie de botdichtheid bij kinderen met een serum 25OHD-gehalte onder de 35 nmol per liter kan verbeteren. In een van de onderzoeken in het overzichtsartikel bedroeg de dagelijkse dosis 50 microgram vitamine D, alle andere behandelingen varieerden van 3 tot 10 microgram per dag.[61] Verder is het aannemelijk dat suppletie met vitamine D en calcium de afname in botdichtheid bij postmenopauzale vrouwen vermindert. De meeste onderzoeken waarop deze

conclusie is gebaseerd werden uitgevoerd met maximaal 20 microgram vitamine D per dag en minimaal 500 milligram calcium per dag.[52,68-70,73] Wat de betekenis is van de verbetering in botdichtheid voor het risico op botbreuken is door gebrek aan onderzoek onduidelijk.[2] Daarom hanteert de commissie niet bovenstaande effecten op de botdichtheid bij de afleiding van de voedingsnormen, maar het serum 25OHD-gehalte als indicator van de botgezondheid. De streefwaarde is afgeleid van die bij jonge kinderen (rachitis). De commissie ziet onvoldoende aanleiding om de streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar te verhogen. Wel doet de commissie in hoofdstuk 7 een aanbeveling voor vrouwen tussen de 50 en 70 jaar om voor de zekerheid een vitamine D-supplement te gebruiken.

De schatting van de voedingsnormen kan verder worden gebaseerd op de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte, die voor deze leeftijdsgroep afgeleid is van die voor jonge kinderen en ten minste 30 nmol per liter bedraagt. De adequate inname kan worden afgeleid van het niveau van inname waarbij nagenoeg de gehele bevolking een serum 25OHD-gehalte boven deze streefwaarde heeft*. Zoals hierboven beschreven bedraagt de schatting van de adequate inname op basis van individuele data 11 tot 15 microgram per dag voor personen van 4 tot 70 jaar**. Deze schatting is afgeleid van de gemiddelde benodigde inname om een serum 25OHD-gehalte van 25 en 37,5 nmol per liter te waarborgen. Het is dus geen exacte schatting van het niveau van inname dat een serum 25OHD-gehalte van boven de 30 nmol per liter bij 97,5% van de bevolking waarborgt (tabel 8).[163-166]

Bij het afleiden van de voedingsnormen voor personen van 4 tot 70 jaar heeft de commissie verder meegewogen dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat alle personen in deze leeftijdscategorie met een lichte huidskleur bij voldoende zonlichtblootstelling vitamine D-suppletie nodig hebben. Daarom heeft de commissie de gemiddelde vitamine D-voorziening in Nederland betrokken bij de afleiding.[2] Hierbij gaat het niet alleen om de inname van vitamine D, maar ook om de vitamine D die in de huid wordt geproduceerd onder invloed van zonlicht.

De mediane inname van vitamine D bedraagt ongeveer 3 microgram per dag.[41] Deze inname is gebaseerd op de inname bij mensen met een Nederlandse achtergrond. De vitamine D-inname van (jong-)volwassenen met een Turkse of Marokkaanse achtergrond ligt ongeveer 1 microgram per dag lager.[44] De vitamine D-productie in de huid is slechts zeer globaal te schatten en varieert sterk

* Er zijn onvoldoende gegevens om een gemiddelde behoefte af te leiden.

** In het onderzoek van Cashman[163] met gemiddeldes komen serum 25OHD-gehaltes rond de 30 nmol per liter onvoldoende voor om een goede schatting te geven van de benodigde inname om boven de 30 nmol per liter te blijven.

Tabel 9 Bijdrage van de gebruikelijke voeding en blootstelling aan zonlicht aan de vitamine D voorziening. De bijdrage van de blootstelling aan zonlicht is een globale schatting.[3,41,44]

Huidtype	Voeding	Zonlicht	Totale voorziening
I-III	3 µg/dag	7 µg/dag	10 µg/dag
IV-VI	2 µg/dag	Minder dan 7 µg/dag	Minder dan 10 µg/dag

tussen personen. Op basis van ruwe schattingen van de vitamine D-productie onder invloed van ultraviolette straling en de vergelijking ervan met de seizoensvariatie in het serum 25OHD-gehalte bij bloeddonoren is geschat dat de vitamine D-productie in de huid onder invloed van zonlicht in Nederland ongeveer 7 microgram per dag bedraagt, gemiddeld over het hele jaar.[3] Recent Brits observationeel en interventieonderzoek naar effecten van blootstelling aan zonlicht en ultraviolette straling op het serum 25OHD-gehalte wijzen in dezelfde richting.[31,38-40] Hiermee komt de totale geschatte voorziening uit op circa 10 microgram per dag (tabel 9).

Op basis van de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte van ten minste 30 nmol per liter komt de adequate inname uit op 11 tot 15 microgram per dag. Omdat er geen aanwijzingen zijn dat iedereen in deze groep een vitamine D-supplement nodig heeft, rondt de commissie de adequate inname voor personen van 4 tot 70 jaar af op 10 microgram per dag.

Omdat de behoefte aan vitamine D van vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven niet verhoogd lijkt te zijn, is de adequate inname ook van toepassing op vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.[7]

5.3.2 *Voedingsnormen voor personen vanaf 70 jaar*

Voor het vaststellen van voedingsnormen voor personen vanaf 70 jaar ligt de basis bij overtuigende aanwijzingen dat suppletie met 10 tot 20 microgram vitamine D in combinatie met calcium* het risico op botbreuken kan verlagen.[2,7,18,52] Met dit niveau van inname is een streefwaarde van het serum 25OHD-gehalte te behalen van ten minste 50 nmol per liter.

De gemiddelde behoefte kan worden afgeleid van de vitamine D-inname waarbij respectievelijk 50 % van de bevolking een serum 25OHD-gehalte boven de 50 nmol per liter heeft. De schatting van de gemiddelde behoefte voor ouderen vanaf 70 jaar bij deze streefwaarde bedraagt op basis van studiegemiddeldes 6 tot 10 microgram per dag en op basis van individuele gegevens 10 microgram per dag.

* In de meeste onderzoeken bedroeg de hoeveelheid calcium 1.000 milligram per dag.

De aanbevolen hoeveelheid kan op verschillende manieren worden afgeleid. Ten eerst is bij een normale verdeling van de behoefte de aanbevolen hoeveelheid gelijk aan de gemiddelde behoefte plus twee keer de standaard deviatie. Omdat de tussenpersoonsvariatie in de vitamine D-behoefte niet bekend is, wordt in de regel uitgegaan van een variatie coëffiënt van 20 tot 40%.[5] Bij een gemiddelde behoefte van 10 microgram per dag, leidt dit tot een schatting van de aanbevolen hoeveelheid van 12 tot 14 microgram per dag.

Een andere manier om de aanbevolen hoeveelheid te schatten is op basis van het niveau van inname waarbij 97,5% van de bevolking een serum 25OHD-gehalte boven de 50 nmol per liter heeft. Op deze wijze loopt de schatting van de aanbevolen hoeveelheid loopt uiteen: van 10 à 12 microgram per dag op basis van gemiddelde studiegegevens tot 20 à 25 microgram per dag op basis van individuele gegevens (tabel 7 en 8).[164-166]

Er zijn twee verschillende redenen waarom de schatting van de aanbevolen hoeveelheid op basis van de gemiddelde gegevens lager uitpakt dan die op basis van individuele gegevens. Zoals in 5.2.3 reeds aangegeven is het effect van de in de zomer opgebouwde vitamine D-voorraad in het lichaam waarschijnlijk groter bij de gemiddelde gegevens dan bij de individuele gegevens omdat de vereiste interventieduur korter was bij de gemiddelde gegevens. Ten tweede is de schatting op basis van gemiddelde gegevens aan de lage kant, doordat de tussenpersoonsvariatie niet volledig is meegenomen, terwijl de schatting op basis van individuele gegevens juist aan de hoge kant uitkomt, omdat daarin niet alleen de tussenpersoonsvariatie, maar ook de binnenpersoonsvariatie (waaronder de variatie in de bepalingsmethode) is meegenomen.

Dan is er nog een andere overweging. Net als de opstellers van het Amerikaanse voedingsnormenadvies veronderstelt de commissie dat leeftijdgerelateerde fysiologische veranderingen de spreiding in de behoefte aan vitamine D in deze groep vergroten ten opzichte van jongere leeftijdsgroepen.[7] Op basis van bovenstaande stelt de commissie de aanbevolen hoeveelheid vast op 20 microgram per dag.

5.3.3 Conclusie

Voor kinderen, adolescenten en volwassenen van 4 tot 70 jaar wordt de adequate inname vastgesteld op 10 microgram per dag en voor personen vanaf 70 jaar geldt een gemiddelde behoefte van 10 en aanbevolen hoeveelheid van 20 microgram per dag.

5.4 Vitamine D_2 of D_3?

In hoofdstuk 2 is reeds beschreven dat vitamine D_3 effectiever lijkt voor het verhogen van het serum 25OHD-gehalte dan vitamine D_2, waarbij het verschil het duidelijkst is bij hoge doseringen. Het Nederlandse suppletieadvies uit 2008 beschrijft verder dat het niet-lichaamseigen vitamine D_2 nog om andere redenen niet equivalent is aan het lichaamseigen vitamine D_3. Zo hebben vitamine D_2-metabolieten een lagere bindingscapaciteit aan het vitamine D-bindend eiwit. Daarnaast is het door gebrek aan onderzoek onzeker of vitamine D_2 beschermt tegen botbreuken. De conclusie luidde dan ook dat vitamine D_3 de voorkeur geniet voor verwerking in supplementen en voedingsmiddelen omdat vitamine D_3 effectiever is dan vitamine D_2.[2,173] De commissie onderschrijft deze conclusie.

5.5 Vergelijking met eerdere adviezen

Hoe verhouden deze nieuwe normen zich tot die in andere adviezen? Bij het formuleren van de Nederlandse voedingsnormen voor vitamine D in 2000 zijn aparte waarden afgeleid voor mensen met een lichte huidskleur en een voldoende blootstelling aan zonlicht, voor mensen met een donkere huidskleur, en voor mensen met een onvoldoende blootstelling aan zonlicht. De voedingsnormen voor vitamine D in dit nieuwe advies gelden bij een onvoldoende blootstelling aan zonlicht, en lijken daarmee sterk op de normen die eerder golden bij een donkere huidskleur of onvoldoende blootstelling aan zonlicht (tabel 4).[1] De adequate inname voor personen van 4 tot 50 jaar is verhoogd van 5 naar 10 microgram per dag en voor personen vanaf 70 jaar van 15 naar 20 microgram per dag. Dit heeft te maken met nieuwe gegevens die sinds 2000 beschikbaar zijn gekomen over de relatie tussen de vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte en – voor de 4 tot 70 jarigen – over de bijdrage van zonlicht aan de vitamine D-voorziening.

De nieuwe voedingsnormen voor kinderen tot 1 jaar en personen vanaf 70 jaar komen overeen met de Amerikaanse voedingsnormen uit 2010. Voor de andere leeftijdsgroepen heeft de commissie een adequate inname vastgesteld die lager is dan de Amerikaanse aanbevolen hoeveelheid.[7]

5.6 Conclusie

Voor kinderen tot 1 jaar en van 1 tot 4 jaar is de adequate inname van vitamine D vastgesteld op 10 microgram per dag. Hierbij staat de preventie van rachitis centraal.

Voor personen vanaf 70 jaar is een gemiddelde behoefte bepaald van 10 microgram en een aanbevolen hoeveelheid van 20 microgram vitamine D per dag. Bij dit niveau van inname staat het voorkomen van botbreuken centraal.

Voor kinderen vanaf 4 jaar, adolescenten en volwassenen van 4 tot 70 jaar, inclusief vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn, is een adequate inname vastgesteld van 10 microgram per dag. Voor deze groep ontbreken harde gegevens over het effect van extra vitamine D op de botgezondheid. De afleiding is daarom gebaseerd op het serum 25OHD-gehalte en het punt dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat alle personen in deze leeftijdsgroep vitamine D-suppletie nodig hebben. Omdat vitamine D niet alleen via de voeding is te verkrijgen, maar ook onder invloed van zonlicht in de huid wordt aangemaakt, gaat hoofdstuk 6 in op de betekenis van de voedingsnormen voor de praktijk.

Zoals eerder al werd geconcludeerd, is de bewijsvoering voor een eventueel effect van vitamine D op andere aandoeningen, zoals kanker, hart- en vaatziekten, diabetes, infectieziekten en auto-immuunziekten nog onvoldoende om mee te nemen in de afleiding van voedingsnormen. De komende jaren worden echter grootschalige interventieonderzoeken uitgevoerd. Zodra de uitkomsten hiervan beschikbaar zijn, kan een nieuwe evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D noodzakelijk zijn.

Hoofdstuk 6

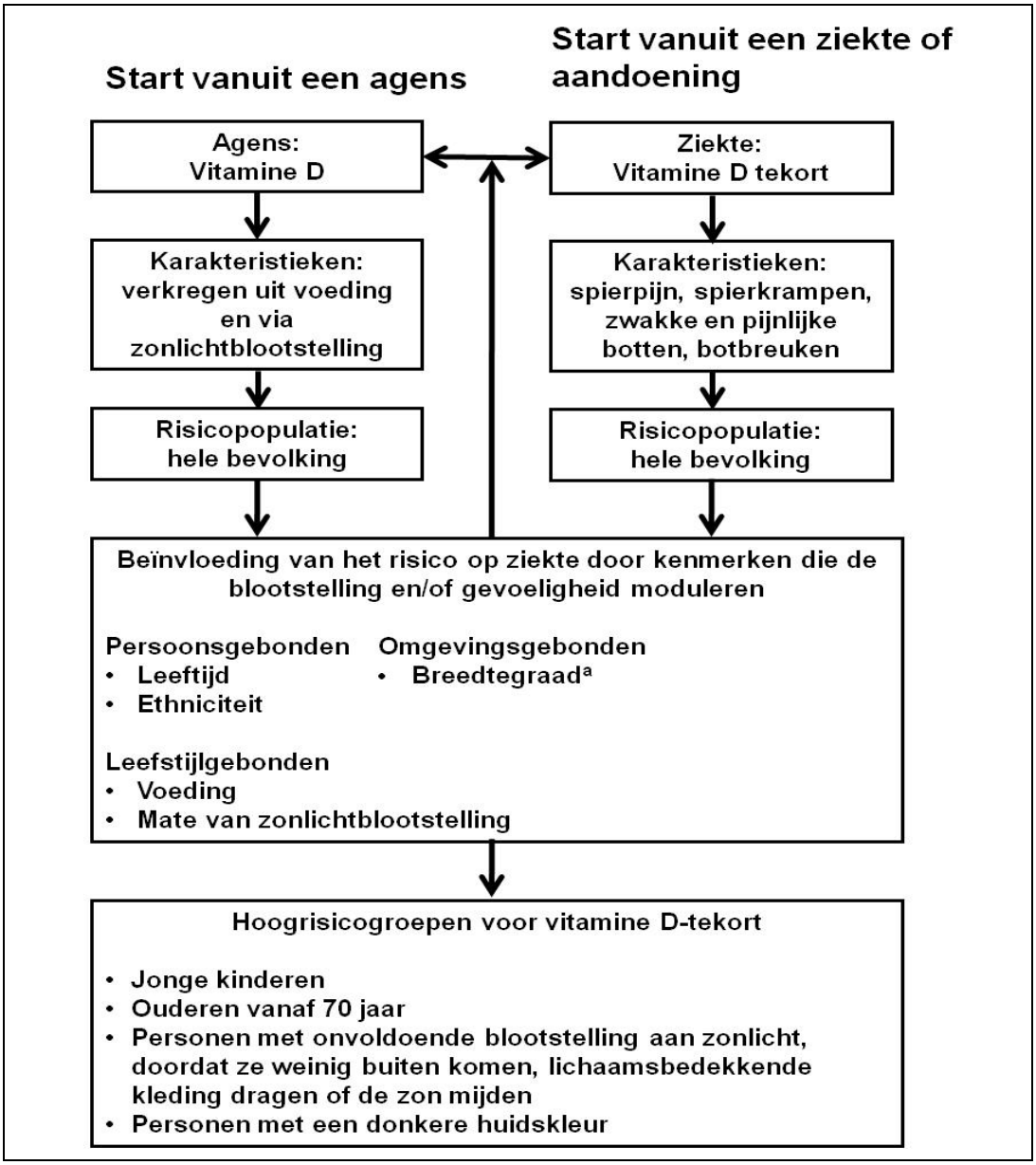
Risicogroepen en maatregelen

In dit hoofdstuk komen groepen met een verhoogd risico op een vitamine D-tekort aan de orde. Daarnaast worden op hoofdlijnen mogelijke maatregelen om een vitamine D-tekort tegen te gaan besproken.

6.1 Risicogroepen

Groepen kunnen om verschillende redenen een verhoogd risico lopen op een vitamine D-tekort en bijbehorende gezondheidsklachten. Deze kunnen te maken hebben met persoonsgebonden, leefstijlgebonden en omgevingsgebonden factoren, waarbij onvoldoende zonlichtblootstelling centraal staat.[174]

Voorbeelden van persoonsgebonden factoren zijn in het geval van vitamine D de leeftijd en de huidskleur, voorbeelden van leefstijlgebonden factoren zijn de mate van buitenkomen, zonmijdend gedrag en het dragen van een sluier, en een omgevingsgebonden factor is de breedtegraad van een land. De factoren die gerelateerd zijn aan het verhoogde risico verschillen tussen de risicogroepen. Bij jonge kinderen kan de vitamine D-voorziening uit zonlichtblootstelling en de gebruikelijke voeding laag zijn, waarbij vooral borstgevoede zuigelingen die geen vitamine D-supplement toegediend krijgen een groot risico lopen. Hetzelfde geldt voor kinderen die macrobiotisch worden gevoed en daardoor zowel een lage calcium- als een lage vitamine D-voorziening hebben.[7,175]



Figuur 4 Beoordelingskader voor de identificatie van hoogrisicogroepen voor vitamine D-tekort.[174]

a Binnen Nederland is de variatie in breedtegraad zo klein dat het risico op een tekort even hoog is bij mensen in het zuiden als mensen in het noorden van Nederland.

Bij kinderen, adolescenten en volwassenen met een donkere huidskleur of met een onvoldoende zonlichtblootstelling is de lage vitamine D-productie in de huid de beperkende factor. Dit wordt bevestigd door de kleinere seizoensfluctuatie in het serum 25OHD-gehalte naarmate de huid donkerder is. Ter vergelijking: bij personen met een lichte huidskleur kan de seizoensfluctuatie 40 tot 60% bedragen.[3,40]

Ook in het SUNSET-onderzoek bleek bij personen met een Nederlandse achtergrond een duidelijke seizoensfluctuatie in serum 25OHD-gehalte, terwijl deze wat minder sterk was bij personen met een Creools Surinaamse achtergrond, en afwezig was bij personen met een Hindoestaans Surinaamse achtergrond.[176]

Bij ouderen vanaf 70 jaar is het risico op een tekort hoger, omdat de behoefte aan vitamine D hoger bij hen is dan in jongere leeftijdsgroepen. Verder speelt voor een deel van deze groep een gebrek aan blootstelling aan zonlicht mee (figuur 4).

Nieuwe* Nederlandse statusgegevens bevestigen enkele van de bovenstaande bevindingen (tabel 10).[167,176-180] Informatie over adolescenten ontbreekt. Wel blijkt uit onderzoek in Groot-Brittannië dat gemiddeld over het jaar zo'n 20% van de kinderen tussen de 9 en 18 jaar een serum 25OHD-gehalte onder de 30 nmol per liter heeft. Bij kinderen tussen de 4 en 8 jaar ligt dit percentage iets lager.[181] Uit een ander onderzoek komt naar voren dat 15% van de Europese adolescenten een serum 25OHD-gehalte onder de 27,5 nmol per liter heeft.[182]

Voor verschillende van de bovenbeschreven risicogroepen zijn daarnaast gezondheidsklachten beschreven die voortkomen uit een lage vitamine D-voorziening. Uit een pilotonderzoek komt naar voren dat ongeveer de helft van de gesluierde vrouwen met een serum 25OHD-gehalte onder de 20 nmol per liter last heeft van spierpijn, spierzwakte of vermoeidheid.[183]

Gegevens over de symptomen en aandoeningen als gevolg van een ernstig vitamine D-tekort zijn echter vooral beperkt tot gevalsbeschrijvingen. Zo zijn er gevalsbeschrijvingen uit Nederland van stuipen bij pasgeborenen en van rachitis bij kinderen met een niet-westerse achtergrond.[138,184-186] Ook zijn er beschrijvingen van ernstige spierzwakte van het bewegingsapparaat en osteomalacie bij gesluierde en/of donkere meisjes en vrouwen, die het gevolg waren van een ernstig vitamine D-tekort.[184,187,188]

* In het advies *Naar een toereikende inname van vitamine D* bevat tabel 7.3 eerdere gegevens bij ondermeer kinderen en volwassenen met verschillende achtergronden.[2]

Tabel 10 Optreden van vitamine D-tekort bij de Nederlandse bevolking.

Bevolkingsgroep	Laag serum 25OHD-gehalte	Periode	% laag serum 25OHD-gehalte
Pasgeborenen[177]	< 25 nmol/l	Jaar rond	5
Kinderen 4-8 jaar[178]	< 30 nmol/l	Jaar rond	1
Mannen 18+ NL de Maat[167]	< 30 nmol/l	Jaar rond	10
		Zomer	8
		Herfst	8
		Winter	16
Vrouwen 18+ NL de Maat[167]	< 30 nmol/l	Jaar rond	8
		Zomer	3
		Herfst	6
		Winter	14
Zwangeren uit Amsterdam[180]	< 30 nmol/l	Jaar rond	23
Nederlandse achtergrond			8
Surinaamse achtergrond			58
Turkse achtergrond			78
Marokkaanse achtergrond			74
overige niet-westerse achtergrond			35
overige westerse achtergrond			17
Zwangeren uit Delft[189]	< 25 nmol/l	Jaar rond	18
Mannen tot 50 jaar[176]	< 30 nmol/l	Jaar rond	
Nederlandse achtergrond			8
Hindoestaans Surinaamse achtergrond			41
Creools Surinaamse achtergrond			39
Vrouwen tot 50 jaar[176]	< 30 nmol/l	Jaar rond	
Nederlandse achtergrond			5
Hindoestaans Surinaamse achtergrond			38
Creools Surinaamse achtergrond			41
Vrouwen vanaf 50 jaar[176]	< 50 nmol/l	Jaar rond	
Nederlandse achtergrond			41
Hindoestaans Surinaamse achtergrond			85
Creools Surinaamse achtergrond			78
Niet-westerse immigranten[179]	< 25 nmol/l	Jaar rond	55

6.2 Maatregelen

6.2.1 Suppletie

In het suppletieadvies uit 2008 staat beschreven dat een aantal risicogroepen onvoldoende vitamine D haalt uit zonlichtblootstelling, wat niet volledig te compenseren is met een goede voeding volgens Richtlijnen goede voeding met

gebruik van halvarine, margarine en bak- en braadproducten. Hiervoor is suppletie nodig (tabel 4).[2] In hoofdstuk 7 worden deze suppletieadviezen verder genuanceerd, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen suppletieadviezen waarvan het overtuigend is aangetoond of aannemelijk is dat die gezondheidswinst opleveren en suppletieadviezen waarvoor een minder sterke bewijsvoering beschikbaar is.

6.2.2 *Zonlichtblootstelling: wegen van vitamine D-belang en risico op huidkanker*

Een complicatie bij het formuleren van aanbevelingen voor de blootstelling aan zonlicht is dat deze goed is voor de vitamine D-productie, maar er ook een risico is op huidkanker. Blootstelling van de huid aan ultraviolette straling kan immers leiden tot zonnebrand, en dat is de belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van huidkanker en met name van de zeer kwaadaardige melanomen. Maar ook regelmatige blootstelling aan een lagere dosis zonlicht (of ultraviolette straling van zonnebanken) veroorzaakt DNA-schade die op termijn het risico op huidkanker verhoogt en met name op plaveiselcelcarcinomen.

Vermijden van zonnebrand is het belangrijkste uitgangspunt bij verstandig zongedrag. Voor de vitamine D-productie in de huid is het ook beter om grote huidgedeelten gedurende korte tijd onbeschermd bloot te stellen bij een hoog staande zon (tussen 11.00 uur en 15.00 uur) dan een langer durende blootstelling van een klein huidoppervlak. De vitamine D-aanmaak in de huid door langdurige blootstelling aan ultraviolette straling vertoont namelijk een verzadiging, waardoor de aanmaak steeds minder efficiënt is, terwijl de kans op beschadiging van de huid juist toeneemt.[3] Voor huidtype III lijkt de verzadigingstijd ongeveer overeen te komen met de minimale verbrandingstijd.[32] Bij gelijke zonlichtblootstelling hebben mensen met een donkere huidskleur weliswaar een lager risico op huidkanker dan mensen met een lichte huidskleur. Maar ook voor mensen met een donkere huidskleur geldt dat het risico toeneemt naarmate de blootstellingstijden langer worden.[3]

Om de risico's voor huidkanker op de lange termijn te beperken en onder zo gunstig mogelijke omstandigheden vitamine D aan te maken in de huid, noemt het rapport over de relatie tussen kanker, zonnestraling en vitamine D van de KWF Kankerbestrijding als beste aanpak een korte blootstelling bij een hoog staande zon en met een zo groot mogelijk blootgesteld huidoppervlak. In badkleding volstaan enkele minuten onbeschermde blootstelling aan een hoog staande zomerzon voor de vitamine D-productie, terwijl bij alleen blootstelling van hoofd, handen en onderarmen bij een lunchwandeling een kwartier tot half uur

nodig kan zijn.[3] Deze tijdsduur sluit goed aan bij de norm gezond bewegen voor volwassenen vanaf 18 jaar, wat neerkomt op een half uur matig intensief bewegen, op ten minste 5 dagen van de week (bij voorkeur 7 dagen). [190] In haar huidige voorlichting hanteert de KWF Kankerbestrijding de stelregel dat iedereen die regelmatig buiten is, er goed aan doet zich tegen de zon te beschermen. Alleen mensen die normaliter (vrijwel) niet buitenkomen, zijn voor hun vitamine D gebaat bij een kwartiertje tussen de middag onbeschermd in de zon.[191] Ze ontraadt om kinderen onbeschermd aan een hoog staande zon bloot te stellen vanwege de kwetsbare kinderhuid en het risico op huidkanker.[192]

Kortom, voor de vitamine D-productie is het in de Nederlandse situatie van belang van maart tot november korte tijd in een hoog staande zon te komen. Aanloog aan eerdere adviezen van de Gezondheidsraad over vitamine D, dienen hierbij tenminste hoofd en handen te zijn ontbloot. Een langere blootstellingstijd levert slechts weinig extra vitamine D op, maar veroorzaakt wel extra schade aan de huid. Bij de blootstelling is het van belang de aanbevelingen van de KWF Kankerbestrijding om huidkanker te voorkomen op te volgen.[193]

6.3 Conclusie

De belangrijkste risicogroepen voor een vitamine D-tekort zijn jonge kinderen, kinderen, adolescenten en volwassenen met een donkere huid of met onvoldoende zonlichtblootstelling en ouderen vanaf 70 jaar. Deze groepen hebben extra vitamine D nodig uit supplementen, omdat een gezonde voeding alleen onvoldoende vitamine D bevat om de lagere bijdrage van zonlichtblootstelling aan de vitamine D-behoefte te compenseren.

Vitamine D kan verder worden verkregen uit blootstelling aan een hoog staande zon. In badkleding volstaan enkele minuten onbeschermde blootstelling aan een hoog staande zomerzon voor de vitamine D-productie, terwijl bij alleen blootstelling van hoofd en handen bij een lunchwandeling en andere alledaagse activiteiten een kwartier tot half uur nodig kan zijn. Een langere blootstellingstijd levert slechts weinig extra vitamine D op, maar veroorzaakt wel extra schade aan de huid.

Bij de blootstelling aan zonlicht is het van belang de aanbevelingen van de KWF Kankerbestrijding om huidkanker te voorkomen op te volgen. Zij hanteert in haar voorlichting de stelregel dat iedereen die regelmatig buiten is, er goed aan doet zich tegen de zon te beschermen. Alleen mensen die normaliter (vrijwel) niet buitenkomen, zijn voor hun vitamine D gebaat bij een kwartiertje tussen de middag onbeschermd in de zon. In verband met hun gevoelige huid en het risico

op huidkanker staan bij kinderen maatregelen om hen tegen de zon te beschermen voorop.

Hoofdstuk 7

Conclusies

Voedingsnormen voor vitamine D

In tabel 11 staan de voedingsnormen voor vitamine D met een beschrijving van de gehanteerde afleidingsmethode. Deze gelden bij een onvoldoende blootstelling aan zonlicht en zijn dus voor iedereen van toepassing, ongeacht huidskleur. Verder gelden ze bij een calciuminname op het niveau van de voedingsnormen.*

Bij de afleiding van voedingsnormen zijn gezondheidseffecten centraal gesteld. Voor kinderen tot 4 jaar is dat de preventie van rachitis. Voor personen vanaf 70 jaar is dat het voorkomen van botbreuken en vallen. Voor kinderen vanaf 4 jaar, adolescenten en volwassenen tot 70 jaar, en voor vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn ontbreken harde gegevens over het effect van vitamine D-suppletie op de botgezondheid.** Bij hen is de afleiding gebaseerd op het serum 25OHD-gehalte en de totale vitamine D-voorziening, waarbij de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte afgeleid is van die bij jonge kinderen (rachitis). Op basis van intermediaire maten van botgezondheid als de botdichtheid en calciumabsorptie zou de streefwaarde voor het serum 25OHD-gehalte bij 4 tot 70-jarigen mogelijk hoger uitkomen dan 30 nmol per liter.

* Bij bevolkingsgroepen met een niet-westerse achtergrond komt een lage calciuminname veel voor. Er zijn echter te weinig gegevens om voedingsnormen voor vitamine D af te leiden die gelden bij een lage calciuminname.

** Effecten van vitamine D op botdichtheid worden alleen betrokken bij het afleiden van de suppletieadviezen, omdat onvoldoende duidelijk is wat de betekenis van deze maat voor de botgezondheid is.

Omdat de betekenis van deze maten voor de gezondheid onvoldoende duidelijk is, heeft de commissie ze niet betrokken bij de afleiding van de voedingsnormen.

Prospectieve cohortonderzoeken vinden een verband tussen een laag serum 25OHD-gehalte en een hoger risico op colorectale kanker, hart- en vaatziekten, diabetes mellitus type 2, infectieziekten en auto-immuunziekten. Deze bevindingen vindt de commissie onvoldoende sterk om als uitgangspunt te dienen bij het afleiden van de voedingsnormen en suppletieadviezen. De komende jaren worden echter grootschalige interventieonderzoeken uitgevoerd. Zodra de uitkomsten hiervan beschikbaar zijn, kan een nieuwe evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D noodzakelijk zijn.

De beschermende effecten van vitamine D op de botgezondheid zijn voornamelijk in combinatie met calcium gevonden. Wel zijn er aanwijzingen dat wanneer de calciuminname voldoet aan de voedingsnorm vitamine D-suppletie ook zonder extra calcium botverlies bij oudere vrouwen tegengaat. De commissie veronderstelt op grond hiervan dat bij deze adequate calciuminname extra vitamine D ook zonder extra calcium een beschermend effect heeft op het risico een bot te beken.

Ten opzichte van het voedingsnormenadvies uit 2000 is de adequate inname voor personen van 4 tot 70 jaar verhoogd van 5 naar 10 microgram per dag. Voor personen vanaf 70 jaar is een gemiddelde behoefte van 10 microgram vitamine D per dag vastgesteld en een aanbevolen hoeveelheid van 20 microgram per dag. De verhogingen hebben te maken met het beschikbaar komen van meer gegevens over de relatie tussen vitamine D-inname en het serum 25OHD-gehalte en – voor de vier- tot zeventigjarigen – over de vitamine D-productie in Nederland onder invloed van zonlicht.

Tabel 11 Voedingsnormen [a] voor vitamine D in microgram per dag. Deze gelden bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht.

Groep	Criterium	Adequate inname	Gemiddelde behoefte	Aanbevolen hoeveelheid
0 tot 1 jaar	Risico rachitis en serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l	10		
1 tot 4 jaar	Risico rachitis en serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l	10		
4 tot 50 jaar (vrouwen) en 5 tot 70 jaar (mannen)	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l en totale voorziening	10		
50 tot 70 jaar vrouwen	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l en totale voorziening			
Vanaf 70 jaar	Risico op botbreuken en serum 25OHD-gehalte > 50 nmol/l		10	20
Zwangere vrouwen	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l	10		
Vrouwen die borstvoeding geven	Serum 25OHD-gehalte > 30 nmol/l	10		

a De voedingsnormen dekken de totale vitamine D-voorziening uit voeding en zonlicht. Bij voldoende blootstelling aan zonlicht wordt circa twee derde van het benodigde vitamine D in de huid geproduceerd en is een derde afkomstig uit de voeding.

Suppletieadviezen voor risicogroepen

Vitamine D is in Nederland van maart tot november ook via zonlichtblootstelling te verkrijgen. Zonlichtblootstelling draagt bij mensen met een lichte huidskleur het jaar rond voor ruwweg tweederde bij aan de vitamine D-voorziening en de voeding voor een derde. Bij onvoldoende zonlichtblootstelling bevat een gezonde voeding volgens Richtlijnen goede voeding alleen echter te weinig vitamine D om in de behoefte te voorzien. Dit betekent dat bepaalde groepen vitamine D-suppletie nodig hebben. In tabel 12 staan de suppletieadviezen voor de verschillende groepen, die het jaar rond gelden. Deze zijn bedoeld als aanvulling op een goede en gevarieerde voeding met halvarine, margarine en bak- en braadproducten. Hierbij geniet suppletie met vitamine D_3 de voorkeur, omdat deze effectiever is dan vitamine D_2.

Tabel 12 Overzicht vitamine D suppletieadviezen per bevolkingsgroep (microgram per dag). De bewijsvoering voor suppletieadviezen die voor de zekerheid worden gegeven is minder sterk dan die voor de andere suppletieadviezen.

Leeftijd	Lichte huid [a] met voldoende zonlichtblootstelling [b]	Lichte huid met onvoldoende zonlichtblootstelling of donkere huid [c]
Kinderen 0 tot 1 jaar [d]	10	10
Kinderen 1 tot 4 jaar	10 voor de zekerheid [e]	10
Vrouwen 4 tot 50 jaar [f] en mannen 4 tot 70 jaar	0	10
Vrouwen van 50 tot 70 jaar	10 voor de zekerheid [g]	10
Volwassenen vanaf 70 jaar [h]	20	20
Zwangere vrouwen	10 voor de zekerheid [i]	10

a Huidtype I tot en met III volgens de Fitzpatrickindeling.
b Voldoende zonlichtblootstelling is gedefinieerd als dagelijks 15 tot 30 minuten in een hoog staande zon (tussen 11.00 en 15.00 uur) buitenkomen met hoofd en handen onbloot, zonder rood te worden. De 30 minuten komen overeen met de Nederlandse Norm Gezond Bewegen voor volwassenen.
c Huidtype IV tot en met VI volgens de Fitzpatrickindeling. Voor de zekerheid: voor oudere kinderen, adolescenten, volwassenen en ouderen met een donkere huidskleur geeft de commissie voor de zekerheid een suppletieadvies, waarbij zij veronderstelt dat hun behoefte even hoog is als voor leeftijdsgenoten met een lichte huidskleur.
d Ongeacht de hoeveelheid en het type zuigelingenvoeding. Voor preventie van rachitis.
e Voor de zekerheid. Dit effect is onderzocht in Chinese en Turkse interventieonderzoeken. Omdat op deze leeftijd wordt aanbevolen de huid goed te beschermen tegen zonlicht, geldt dit advies voor de zekerheid ook voor kinderen met een lichte huidskleur die voldoende buitenkomen.
f Dit advies geldt ook voor vrouwen die borstvoeding geven.
g Voor de zekerheid: op basis van het effect van vitamine D-suppletie op de botdichtheid in interventieonderzoeken.
h Op basis van het effect van vitamine D-suppletie op het risico op botbreuken in interventieonderzoeken.
i Voor de zekerheid: om tekorten bij de moeder en nadelige gevolgen van ernstige tekorten bij de pasgeborene te voorkomen als epileptische aanvallen en mogelijk ook een laag geboortegewicht (<2.500 gram).

Bij de afleiding van de voedingsnormen en suppletieadviezen staat het effect op botgezondheid centraal. De commissie benadrukt dat een goede botgezondheid door een groot aantal verschillende factoren wordt bepaald, zoals leeftijd, beweging en calciuminname. De commissie veronderstelt dat bij de suppletieadviezen de calciuminname voldoende is.* Nieuw is wel het onderscheid tussen suppletieadviezen die zijn gebaseerd op aannemelijke of overtuigende aanwijzingen voor gezondheidseffecten en adviezen die zijn gebaseerd op minder sterk-onderbouwde bevindingen, zoals aannemelijke effecten op botdichtheid en andere plausibele aanwijzingen dat vitamine D de gezondheid ondersteunt.

Kinderen tot 4 jaar: 10 microgram per dag

Het is overtuigend aangetoond dat suppletie met 10 microgram vitamine D per dag rachitis voorkomt. Deze conclusie is gebaseerd op interventieonderzoek naar het effect van vitamine D op de preventie van rachitis dat is uitgevoerd bij Turkse en Chinese kinderen. De commissie vindt deze bevinding van toepassing op kinderen tot 1 jaar en jonge kinderen met een donkere huidskleur of die te weinig buitenkomen. Het is dus de vraag of deze bevindingen ook van toepassing op kinderen van 1 tot 4 jaar met een lichte huidskleur en voldoende zonlichtblootstelling. Wel komt sinds het invoeren van suppletieadviezen in Nederland en andere Europese landen rachitis nauwelijks nog voor. Omdat met het oog op het risico op huidkanker wordt aanbevolen kinderen goed tegen de zon te beschermen, is de commissie van mening dat zij er goed aan doen voor de zekerheid een supplement met vitamine D te gebruiken. Het suppletieadvies geldt ongeacht het type zuigelingenvoeding dat de kinderen krijgen.

Oudere kinderen, adolescenten en volwassenen met onvoldoende zonlichtblootstelling of een donkere huidskleur: 10 microgram per dag

- Bij onvoldoende zonlichtblootstelling hebben oudere kinderen, adolescenten en volwassenen een supplement met 10 microgram extra vitamine D per dag nodig voor een goede botgezondheid. Het is aannemelijk dat vitamine D-suppletie de botdichtheid bij kinderen en adolescenten met een vitamine D-tekort kan verbeteren. Verder bevat een gezonde voeding onvoldoende vitamine D om de lagere vitamine D-voorziening uit zonlicht te compenseren.
- Bij gebrek aan onderzoek naar de vitamine D-behoefte van oudere kinderen, adolescenten en volwassenen met een donkere huidskleur, veronderstelt de

* Met voldoende wordt op het niveau van de voedingsnormen bedoeld.

commissie dat de behoefte in deze groep even hoog is als die bij personen met een lichte huidskleur. Omdat de aanmaak van vitamine D bij gelijke zonlichtblootstelling onder alledaagse omstandigheden lager is in een donkere huid dan in een lichte huid, beveelt de commissie voor de zekerheid suppletie met 10 microgram vitamine D per dag aan.

Vrouwen van 50 tot 70 jaar: 10 microgram per dag

Zoals hierboven aangegeven doen vrouwen van 50 tot 70 jaar met onvoldoende zonlichtblootstelling of een donkere huidskleur er goed aan extra vitamine D te gebruiken. Of dit advies voor alle vrouwen in deze leeftijdsgroep geldt is onzeker. Er is onvoldoende onderzoek naar het effect van suppletie met vitamine D en calcium op het risico een bot te breken in deze groep. Wel is het aannemelijk dat deze suppletie het botverlies kan tegengaan. Daarom is de commissie van mening dat alle vrouwen van 50 tot 70 jaar voor de zekerheid een supplement met 10 microgram vitamine D per dag kunnen gebruiken.

Ouderen vanaf 70 jaar: 20 microgram per dag

Het is overtuigend aangetoond dat suppletie met vitamine D en calcium het risico een bot te breken kan tegengaan. Verder is aannemelijk dat suppletie met vitamine D het risico te vallen bij kwetsbare ouderen kan verminderen. Het belang van een voldoende vitamine D-inname voor deze leeftijdsgroep is dus groot. De hoeveelheid vitamine D die de 70-plussers uit voeding en zonlicht halen zal van persoon tot persoon en door het jaar heen sterk variëren. Zo is niet uit te sluiten dat bij 70-plussers met een lichte huidskleur die voldoende aan de zon zijn blootgesteld suppletie met 10 microgram volstaat. In verband met de eenvoud, adviseert de commissie daarom alle 70-plussers om een supplement met 20 microgram vitamine D per dag te gebruiken.

Zwangere vrouwen: 10 microgram per dag

Zoals hierboven aangegeven doen zwangere vrouwen met onvoldoende zonlichtblootstelling of een donkere huidskleur er goed aan extra vitamine D te gebruiken. 60 tot 75% van de zwangere vrouwen met een donkere huidskleur en vrouwen die lichaamsbedekkende kleding dragen heeft een vitamine D-tekort. Of dit suppletieadvies voor alle zwangere vrouwen moet gelden is onzeker. Ook onder zwangere vrouwen met een westerse achtergrond wordt bij 10% een vitamine D-tekort geconstateerd. Omdat de zwangerschap de behoefte niet lijkt te verhogen, zijn deze

tekorten het gevolg van onvoldoende vitamine D-voorziening in het verleden. Deze zwangere vrouwen hebben vitamine D-suppletie nodig, niet alleen in verband met hun eigen gezondheid, maar mogelijk ook voor de gezondheid van hun ongeboren kinderen. Zo zijn er gevalsbeschrijvingen van epileptische aanvallen bij pasgeborenen en wijzen interventieonderzoeken in de richting van een beschermend effect van vitamine D-suppletie op het risico op een kind met een laag geboortegewicht (< 2.500 gram). Er zijn onvoldoende mogelijkheden om deze vrouwen gericht te bereiken. Daarom vindt de commissie dat voor de zekerheid alle zwangeren dient te worden aangeraden om een supplement met 10 microgram vitamine D per dag te gebruiken. Het lijkt van belang om al voorafgaande aan de zwangerschap met suppletie te beginnen, omdat de aanleg van bot bij het kind al in het eerste trimester van de zwangerschap begint, al vindt de mineralisatie van het bot pas in de laatste 6 weken plaats.

De nieuwe suppletieadviezen zijn grotendeels in overeenstemming met die uit 2008. Ten opzichte van dit suppletieadvies zijn er drie wijzigingen: vrouwen tussen de 50 en 70 jaar wordt suppletie met 10 microgram vitamine D per dag aangeraden, ongeacht huidskleur of mate van buitenkomen en voor mensen vanaf 70 jaar ligt de suppletieaanbeveling op 20 microgram vitamine D per dag. De commissie heeft hierbij gekozen voor een vereenvoudiging van het eerdere suppletieadvies, om implementatie en communicatie te vergemakkelijken. Verder is het geven van borstvoeding niet langer een reden om een vitamine D-supplement te gebruiken. Borstvoeding bevat namelijk zeer weinig vitamine D, waardoor de behoefte bij vrouwen die borstvoeding geven nauwelijks verhoogd is.*

Adviezen voor de blootstelling aan zonlicht en verstandig zonnen

Bij de voedingsnormen wordt onder voldoende blootstelling aan zonlicht verstaan dat men in de Nederlandse situatie van maart tot november dagelijks een kwartier tot half uur een hoog staande zon** (tussen 11.00 en 15.00 uur) ingaat met bijvoorbeeld hoofd en handen ontbloot bij alledaagse activiteiten. Deze tijdsduur sluit aan bij de Norm Gezond Bewegen. Langdurige blootstelling aan hoog staande zon wordt afgeraden, omdat deze slechts weinig extra vitamine D ople-

* Vrouwen die borstvoeding geven en een donkere huidskleur of onvoldoende zonlichtblootstelling hebben, hebben wel dagelijks 10 microgram extra vitamine D nodig.

** Vitamine D wordt voornamelijk aangemaakt op tijdstippen waarop de schaduw korter is dan de lichaamslengte.

vert, maar wel extra schade veroorzaakt in de vorm van bijvoorbeeld veroudering van de huid en huidkanker.

Het is hierbij van groot belang de aanbevelingen van de KWF Kankerbestrijding voor de preventie van huidkanker op te volgen. Zij hanteert in haar voorlichting de stelregel dat iedereen die regelmatig buiten is, er goed aan doet zich tegen de zon te beschermen. Alleen mensen die normaliter (vrijwel) niet buitenkomen, zijn voor hun vitamine D gebaat bij een kwartiertje tussen de middag onbeschermd in de zon. Bij kinderen staan met het oog op de kwetsbaarheid van de huid en het risico op huidkanker, maatregelen om hen tegen de zon te beschermen voorop.

Geen nieuwe aanvaardbare bovengrenzen van inname

De aanvaardbare bovengrenzen van inname zijn niet opnieuw onder de loep genomen, omdat op Europees niveau medio 2012 nieuwe aanvaardbare bovengrenzen zijn vastgesteld. De nieuwe Europese aanvaardbare bovengrenzen zijn bepaald op 25 microgram per dag voor kinderen tot 1 jaar, 50 microgram per dag voor kinderen van 1 tot en met 10 jaar en 100 microgram per dag voor personen vanaf 11 jaar. De aanbevolen niveaus van suppletie liggen beduidend lager dan deze aanvaardbare bovengrenzen van inname.

Literatuur

1 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: publicatie nr. 2000/12.

2 Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatie nr. 2008/15.

3 Signaleringscommissie Kanker van de KWF Kankerbestrijding. De relatie tussen kanker, zonnestraling en vitamine D. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding; 2010.

4 Björn LO. Vitamin D synthesis may be independent of skin pigmentation only with UV of short wavelength. J Invest Dermatol 2010; 130(12): 2848-2850.

5 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: publicatie nr. 2003/04.

6 Gezondheidsraad. Naar een voldoende inname van vitamines en mineralen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/06.

7 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington,D.C.: The National Academies Press; 2010.

8 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP e.a. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911-1930.

9 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, D.C.: National Academy Press; 1997.

10 Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the panel on dietary reference values of the committee on medical aspectst of food policy. London: HMSO; 1991.

11 German Nutrition Society, Austrian Nutrition Society, Swiss Society for Nutrition Research:Swiss Nutrition Association. Reference values for nutrient intake. Frankfurt/Main: Umschau/Braus: German Nutrition Society; 2001.

12 World Health Organization & Food and Agricultural Organization of the United Nations. Human Vitamin and Mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. Rome: WHO/FAO; 2002: Y2809/E.

13 Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2004, 4th edition. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2004.

14 Australian Government and Ministry of Health. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand. Canberra: The National Health and Medical Research Council; 2005.

15 Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. herziening 2009. Brussel: Hoge Gezondheidsraad; 2009: HGR nr. 8309.

16 Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffezufuhr. Vitamin D. 1. Auflage, 4. korrigierte Nachdruck. Neustadt a.d. Weinstrasse: Neuer Umschau Buchverlag; 2012.

17 Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA e.a. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(4): 1146-52.

18 Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J e.a. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009: Evidence Report No. 183. (Prepard by the Tufts Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10055-I) AHRQ Publication No. 09-E015.

19 European Food Safety Authority. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. EFSA Journal 2012; 10(7): 2813-2858.

20 Scientific Advisory Committee on Nutrition. Update on vitamin D. Position by the Scientific Advisory Committee on Nutrition. Norwich: The Stationary Office; 2007.

21 Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S e.a. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012; 95(6): 1357-1364.

22 Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority; 2006.

23 Jones KS, Schoenmakers I, Bluck LJ, Ding S, Prentice A. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D2 in healthy adults. Br J Nutr 2012; 107(8): 1128-1137.

24 Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rheumatology (Oxford) 2007; 46(12): 1852-1857.

25 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D e.a. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303(18): 1815-1822.
26 Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92(1): 17-25.
27 Warenwetregeling Vrijstelling toevoeging foliumzuur en vitamine D aan levensmiddelen. Staatscourant 2007; 17 januari(12): 11.
28 Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Clin Nutr 1995; 61(3 Suppl): 638S-645S.
29 Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC e.a. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. J Bone Miner Res 1998; 13(8): 1238-1242.
30 Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol 1988; 124(6): 869-871.
31 Webb AR, Kift R, Berry JL, Rhodes LE. The vitamin D debate: translating controlled experiments into reality for human sun exposure times. Photochem Photobiol 2011; 87(3): 741-745.
32 Gruijl FR de. Sufficient vitamin D from casual sun exposure? Photochem Photobiol 2011; 87(3): 598-601.
33 Gezondheidsraad. UV straling uit zonlicht. Den Haag: Gezondheidsraad; 1994: publicatie nr. 1994/05.
34 Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(2): 526-529.
35 Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? Br J Dermatol 2009; 161(4): 732-736.
36 Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2011; 27(2): 58-67.
37 Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. Photochem Photobiol 2006; 82(6): 1697-1703.
38 Farrar MD, Kift R, Felton SJ, Berry JL, Durkin MT, Allan D e.a. Recommended summer sunlight exposure amounts fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin. Am J Clin Nutr 2011; 94(5): 1219-24.
39 Rhodes LE, Webb AR, Fraser HI, Kift R, Durkin MT, Allan D e.a. Recommended summer sunlight exposure levels can produce sufficient (> or =20 ng ml(-1)) but not the proposed optimal (> or =32 ng ml(-1)) 25(OH)D levels at UK latitudes. J Invest Dermatol 2010; 130(5): 1411-1418.
40 Webb AR, Kift R, Durkin MT, O'Brien SJ, Vail A, Berry JL e.a. The role of sunlight exposure in determining the vitamin D status of the U.K. white adult population. Br J Dermatol 2010; 163(5): 1050-1055.

41 Rossum CTM van, Fransen HP, Verkaik-Kloosterman J, Buurma-Rethans EJM, Ocke MC. Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. Bilthoven: RIVM; 2011: Report number: 350050006/2011.

42 Fransen HP, Verkaik-Kloosterman J, van Rossum CTM, Ocké M. Vitamin D, folate, and iron: interrelationships between intake from basic foods, fortified foods and dietary supplements. Results from DNFCS-young children. Bilthoven: RIVM; 2011: RIVM letter report 350090010/2011.

43 Kruizinga AG, Westenbrink S, van Bosch LMC, Jansen MCJF. De inneming van omega-3 en -6 vetzuren van vitamines A, D en E bij jongvolwassenen. Aaanvullende berekeningen op basis van Voedselconsumptiepeiling 2003. Zeist: TNO Kwaliteit van Leven; 2007: V7451.

44 Palsma AH, Nicolau M, van Dam RM, Stronks K. De voeding van Turkse en Marokkaanse Nederlanders in de leeftijd van 18 - 30 jaar. Prioriteiten voor voedingsinterventies. Tijdchr Sociale Geneesk 2006; 84: 415-421.

45 Boer EJ de, Hulshof KFAM, ter Doest D. Voedselconsumptie van jonge peuters. Zeist: TNO; 2006: V6269.

46 Voedingscentrum. Zo eten jonge peuters in Nederland. Resultaten van het Voedingsstoffen Inname Onderzoek 2002. Den Haag: Voedingscentrum; 2006.

47 Rossum CTM van. Intake of vitamin D containing supplements. Results from DNFCS 2007-2010. Bilthoven: RIVM; 2012.

48 Meer IM van der, Boeke AJ, Lips P, Grootjans-Geerts I, Wuister JD, Devillé WLJM e.a. Fatty fish and supplements are the greatest modifiable contributors to the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in a multi-ethnic population. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; Oct 17, Epub ahead of print.

49 Voedingscentrum. Rapportage consultatieronde vitamine D-suppletieadviezen (inclusief vitamine K). Den Haag: Voedingscentrum; 2011.

50 Verkaik-Kloosterman J, Beukers MH, Jansen-van der Vliet M. Vitamine D inname van jonge kinderen op basis van huidige voedselverrijking en suppletie-advies. Scenario-analyses. BIlthoven: RIVM; 2012: RIVM Briefrapport 35009015/2012.

51 Hatun S, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. Acta Paediatr 2011; 100(9): 1195-1199.

52 Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler HA, Puil L, Ooi DS e.a. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007: Evidence Report/Technology Assessment No.158 (Prepared by the Ottawa Evidence-based Practice Center (UO-EPC) under Contract No.290-02-0021. AHRQ Publication No. 07-E013.

53 Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC e.a. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. J Pediatr 1992; 120(5): 733-739.

54 Lerch C, Meissner T. Interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4): CD006164.

55 Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S e.a. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. J Bone Miner Res 2010; 25(2): 305-312.

56 Maxmen A. Nutrition advice: the vitamin D-lemma. Nature 2011; 475(7354): 23-25.
57 El-Hajj FG, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H e.a. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(2): 405-412.
58 Molgaard C, Larnkjaer A, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Michaelsen KF. Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? Bone 2010; 46(2): 432-439.
59 Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, Figenschau Y, Hansen JB, Grimnes G. No significant effect on bone mineral density by high doses of vitamin D3 given to overweight subjects for one year. Nutr J 2010; 9: 1.
60 Abrams SA, Hawthorne KM, Rogers SP, Hicks PD, Carpenter TO. Effects of ethnicity and vitamin D supplementation on vitamin D status and changes in bone mineral content in infants. BMC Pediatr 2012; 12: 6.
61 Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011; 342: c7254.
62 Greene DA, Naughton GA. Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomised controlled trial. Osteoporos Int 2011; 22(2): 489-498.
63 Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011; 155(12): 827-838.
64 Zhu K, Bruce D, Austin N, Devine A, Ebeling PR, Prince RL. Randomized controlled trial of the effects of calcium with or without vitamin D on bone structure and bone-related chemistry in elderly women with vitamin D insufficiency. J Bone Miner Res 2008; 23(8): 1343-1348.
65 Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(4): 1052-1058.
66 Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(8): 3618-3628.
67 Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25(4): 585-591.
68 Jackson RD, Wright NC, Beck TJ, Sherrill D, Cauley JA, Lewis CE e.a. Calcium plus vitamin D supplementation has limited effects on femoral geometric strength in older postmenopausal women: the Women's Health Initiative. Calcif Tissue Int 2011; 88(3): 198-208.
69 Karkkainen M, Tuppurainen M, Salovaara K, Sandini L, Rikkonen T, Sirola J e.a. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in women aged 65-71 years: a 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). Osteoporos Int 2010; 21(12): 2047-2055.

70 Tenta R, Moschonis G, Koutsilieris M, Manios Y. Calcium and vitamin D supplementation through fortified dairy products counterbalances seasonal variations of bone metabolism indices: the Postmenopausal Health Study. Eur J Nutr 2011; 50(5): 341-349.
71 Rabenda V, Bruyere O, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. Osteoporos Int 2011; 22(3): 893-901.
72 Nationaal Kompas Volksgezondheid. Cijfers heupfractuur (incidentie) uit de VTV 2010. http:// www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/bewegingsstelsel-en-bindweefsel/heupfractuur/cijfers-aneurysma-van-de-buikaorta-incidentie-en-sterfte-uit-de-vtv-2010-kopie/ geraadpleegd: 7-12-2010.
73 Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg AJ, Semba RD, Schneyer C e.a. Multivitamin/Mineral supplements and prevention of chronic disease. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2006; May(139): 1-117.
74 The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. BMJ 2010; 340(b5463).
75 Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, Vanderschueren D, Verschueren S, Kuchuk N e.a. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 73(3): 277-285.
76 Vestergaard P, Mosekilde L, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. Clin Evid (Online) 2011; pii 1109.
77 Bergman GJ, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2010; 26(5): 1193-1201.
78 Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2): CD000227.
79 Lai JK, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMC Public Health 2010; 10: 331.
80 CBO. Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie derde herziening (2011). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 2011.
81 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA e.a. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med 2012; 367(1): 40-49.
82 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ e.a. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009; 169(6): 551-561.
83 Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. Rev Endocr Metab Disord 2012; 13(1): 71-7.
84 Gallagher JC, Rosen C. Institute of Medicine responds. Fall prevention with vitamin D. BMJ 2011; 342: d4046.

85 Murad MH, Elamin KB, bu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM e.a. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(10): 2997-3006.

86 Chua GT, Wong RY. Association between vitamin D dosing regimen and fall prevention in long-term care seniors. Canadian Geriatrics Journal 2011; 14(4): 93-99.

87 Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG e.a. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2): CD007146.

88 Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG e.a. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1): CD005465.

89 Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2011; 59(12): 2291-2300.

90 Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2011; 22(3): 859-871.

91 Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12): CD008422.

92 Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. Semin Arthritis Rheum 2011; 40(6): 512-531.

93 Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R e.a. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. Neurology 2010; 74(23): 1852-1859.

94 Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M e.a. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83(5): 565-71.

95 Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. Endocr Pract 2009; 15(5): 438-449.

96 Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J e.a. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156(2): 105-114.

97 Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr 2010; 91(5): 1255-1260.

98 Jorde R, Witham M, Janssens W, Rolighed L, Borchhardt K, de B, I e.a. Vitamin D supplementation did not prevent influenza-like illness as diagnosed retrospectively by questionnaires in subjects participating in randomized clinical trials. Scand J Infect Dis 2012; 44(2): 126-132.

99 Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA e.a. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. Lancet 2012; 379(9824): 1419-1427.

100 Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq MM, Bruce J, Zulf MM, Chandramohan D e.a. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. Trop Med Int Health 2010; 15(10): 1148-1155.

101 Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP e.a. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2011; 377(9761): 242-250.

102 Barnard K, Colon-Emeric C. Extraskeletal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8(1): 4-33.

103 Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ e.a. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. Int J Cancer 2011; 128(6): 1414-1424.

104 Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC e.a. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011; 20(5): 1003-1016.

105 Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee IM, Stampfer MJ e.a. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4(5): 735-743.

106 Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. J Clin Oncol 2011; 29(28): 3775-3782.

107 Wolpin BM, Ng K, Bao Y, Kraft P, Stampfer MJ, Michaud DS e.a. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Pancreatic Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011.

108 Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. Am J Hypertens 2011; 24(3): 253-262.

109 Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K e.a. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med 2010; 152(5): 307-314.

110 Elamin MB, bu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP e.a. Vitamin d and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1931-1942.

111 Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: Epidemiology of cardiovascular risks and events. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25(4): 633-646.

112 Sokol SI, Tsang P, Aggarwal V, Melamed ML, Srinivas VS. Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. Cardiol Rev 2011; 19(4): 192-201.

113 Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 1005-1015.

114 Shapses SA, Manson JE. Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short. JAMA 2011; 305(24): 2565-2566.

115 George PS, Pearson ER, Withma MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine 2012; 29(8): e142-50.

116 Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr 2012; 95(1): 91-100.

117 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG e.a. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011;(7): CD007470.

118 Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Philips CJ, Lervy B e.a. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. Osteoporos Int 2007; 18(6): 811-8.

119 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ 2003; 326(7387): 469.

120 Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 1996; 124(4): 400-406.

121 Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2002; 17(4): 709-715.

122 Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM e.a. Vitamin D with Calcium Reduces Mortality: Patient Level Pooled Analysis of 70,528 Patients from Eight Major Vitamin D Trials. J Clin Endocrinol Metab 2012 ;97(8): 2670-81.

123 Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer--ready for prime time? N Engl J Med 2011; 364(15): 1385-1387.

124 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A e.a. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334(18): 1150-1155.

125 The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med 1994; 330(15): 1029-1035.

126 Miller ER, III, Juraschek S, Pastor-Barriuso R, Bazzano LA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. Am J Cardiol 2010; 106(4): 517-527.

127 Bouillon R. Why modest but widespread improvement of the vitamin D status is the best strategy? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25(4): 693-702.

128 Lai JK, Lucas RM, Banks E, Ponsonby AL. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. Intern Med J 2012; 42(1): 43-50.
129 Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. Am J Clin Nutr 2006; 84(3): 616-622.
130 Weinstein SJ, Yu K, Horst RL, Parisi D, Virtamo J, Albanes D. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of lung cancer in male smokers: a nested case-control study. PLoS One 2011; 6(6): e20796.
131 Grant WB, Schuitemaker GE. Health benefits of higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in The Netherlands. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 121(1-2): 456-458.
132 Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. J Investig Med 2011; 59(6): 872-880.
133 Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in pregnancy: current concepts. Curr Opin Obstet Gynecol 2012; 24(2): 57-64.
134 Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. Curr Opin Obstet Gynecol 2011; 23(6): 422-426.
135 Nassar N, Halligan GH, Roberts CL, Morris JM, Ashton AW. Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2011; 205(3): 208-7.
136 De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD008873.
137 Poel YHM, Hummel P, Lips P, van der Ploeg T, Simsek.S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 2012; 23(5): 465-9.
138 Dijkstra SH, Arpaci G, Huijsman WA, Boot AM, van den Akker EL. [Seizures in foreign newborns due to maternal vitamin-D deficiency]. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149(5): 257-260.
139 van der Meer I, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. Osteoporos Int 2011; 22(4): 1009-1021.
140 Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R, Barbour KE, Horwitz MJ, Bauer DC e.a. Serum 25-hydroxyvitamin D and clinical fracture risk in a multiethnic cohort of women: The Women's Health Initiative (WHI). J Bone Miner Res 2011; 26(10): 2378-2388.
141 Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D, Taylor EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. Osteoporos Int 2011; 22(6): 1745-1753.
142 Gutierrez OM. Recent insights into racial differences in bone and mineral metabolism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18(6): 347-51.
143 Chen Z, Qi L, Beck TJ, Robbins J, Wu G, Lewis CE e.a. Stronger bone correlates with African admixture in African-American women. J Bone Miner Res 2011; 26(9): 2307-2316.
144 Cauley JA. Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. Clin Orthop Relat Res 2011; 469(7): 1891-1899.
145 Aloia JF. African Americans, 25-hydroxyvitamin D, and osteoporosis: a paradox. Am J Clin Nutr 2008; 88(2): 545S-550S.

146 Cummings SR, Xu L, Chen X, Zhao X, Yu W, Ge Q. Bone mass, rates of osteoporotic fractures, and prevention of fractures: are there differences between China and Western countries? Chin Med Sci J 1994; 9(3): 197-200.

147 Patrick K, Norman GJ, Calfas KJ, Sallis JF, Zabinski MF, Rupp J e.a. Diet, physical activity, and sedentary behaviors as risk factors for overweight in adolescence. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158(4): 385-390.

148 Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J e.a. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(3): 1196-1199.

149 Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. Obesity (Silver Spring) 2012; 20(7): 1444-8.

150 Gallagher JC, Sai A, Templin T, Smith L. Dose response to vitamin d supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156(6): 425-437.

151 Forsythe KL, Livingstone MB, Barnes MS, Horigan G, McSorley EM, Bonham MP e.a. Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults. Br J Nutr 2011; 1-9.

152 Blum M, Dallal GE, wson-Hughes B. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults. J Am Coll Nutr 2008; 27(2): 274-279.

153 Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000; 72(3): 690-693.

154 Shapses SA, Riedt CS. Bone, body weight, and weight reduction: what are the concerns? J Nutr 2006; 136(6): 1453-1456.

155 Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Schubert KE e.a. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2011; 94(1): 95-103.

156 Brussaard JH, Brants HAM, van Erp-Baart AMJ, Hulshof KFAM, Kistemaker C. Bijlage bij rapport V99.855 De voeding bij allochtone bevolkingsgroepen. Deel 3: Voedselconsumptie en voedingstoestand bij Marokkaanse, Turkse en Nederlandse 8-jarigen en hun moeders. Zeist: TNO Voeding; 1999: TNO-rapport V99.993.

157 Brussaard JH, Brants HAM, van Erp-Baart AMJ, Hulshof KFAM, Kistemaker C. De voeding bij allochtone bevolkingsgroepen. Deel 3: Voedselconsumptie en voedingstoestand bij Marokkaanse, Turkse en Nederlandse 8-jarigen en hun moeders. Zeist: TNO; 1999: V99.993.

158 Dam RM van, Nicolau M, Stronks K. Voedingspatroon van Surinaamse Amsterdammers in kaart gebracht. Ned Tijdschr Diëtisten 2005; 60(4): 98-102.

159 Jackson KA, Savaiano DA. Lactose maldigestion, calcium intake and osteoporosis in African-, Asian-, and Hispanic-Americans. J Am Coll Nutr 2001; 20(2 Suppl): 198S-207S.

160 Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. Osteoporos Int 2008; 19(5): 663-671.

161 Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370(9588): 657-666.
162 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D e.a. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2007; 86(6): 1780-1790.
163 Cashman KD, Fitzgerald AP, Kiely M, Seamans KM. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. Br J Nutr 2011; 106(11): 1638-1648.
164 Cashman KD, Fitzgerald AP, Viljakainen HT, Jakobsen J, Michaelsen KF, Lamberg-Allardt C e.a. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. Am J Clin Nutr 2011; 93(3): 549-555.
165 Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, Hill TR, Barnes MS, Lucey AJ e.a. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults >=64 y of age. Am J Clin Nutr 2009; 89(5): 1366-1374.
166 Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S e.a. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. Am J Clin Nutr 2008; 88(6): 1535-1542.
167 van der A D, Rompelberg C, Hendriksen M. Rapportage vitamine D status volwassen deelnemers NL de Maat. 2012. Bilthoven RIVM.
168 Cashman KD, Kiely M. Towards prevention of vitamin D deficiency and beyond: knowledge gaps and research needs in vitamin D nutrition and public health. Br J Nutr 2011; 1-11.
169 Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D e.a. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(3): 1212-1221.
170 Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT, Brot C, Cashman KD, Jakobsen J e.a. Effect of vitamin D supplementation on bone and vitamin D status among Pakistani immigrants in Denmark: a randomised double-blinded placebo-controlled intervention study. Br J Nutr 2008; 1-11.
171 Autier P, Gandini S, Mullie P. A Systematic Review: Influence of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(8): 2606-13.
172 Harris SS, Dawson-Hughes B. Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. J Am Coll Nutr 2002; 21(4): 357-362.
173 Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. Am J Clin Nutr 2006; 84(4): 694-697.
174 Gezondheidsraad. Leidraad voor identificatie en bescherming van hoog risicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011: publicatienr. 2011/39.
175 Dagnelie PC, Vergote FJ, van Staveren WA, van den Berg H, Dingjan PG, Hautvast JG. High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. Am J Clin Nutr 1990; 51(2): 202-208.

176 Verkaik-Kloosterman J, van Valkengoed IGM, de Boer E, Nicolau M, van der A DL. Voedingsstatus van Hindoestaanse en Creoolse Surinamers en autochtone Nederlanders in Nederland. Het SUNSET-onderzoek. Bilthoven: RIVM; 2011: RIVM Briefrapport 350070003/2011.
177 Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL e.a. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatrics 2011; 127(6): e1513-e1520.
178 Roos SJ de, Ocké M, Wijga A, Jansen E, Verhagen H, van der A D. Voedingsstatus bij jonge kinderen in de leeftijd van vier tot acht jaar. Voedingsstatusonderzoek binnen het voedingspeilingssysteem. Bilthoven: RIVM; 2009: RIVM Briefrapport 35088802/2009.
179 Wicherts IS, Boeke AJ, van der Meer, I, van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. Osteoporos Int 2011; 22(3): 873-882.
180 Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. Br J Nutr 2010; 104(1): 108-117.
181 Absoud M, Cummins C, Lim MJ, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. PLoS One 2011; 6(7): e22179.
182 Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M e.a. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. Br J Nutr 2012; 107(5): 755-764.
183 Grootjans-Geerts I, Wielders JP. [A pilot study of hypovitaminosis D in apparently healthy, veiled, Turkish women: severe vitamin D deficiency in 82%]. Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 146(23): 1100-1101.
184 Wauters IM, van Soesbergen RM. [Disease caused by lack of sunlight: rickets and osteomalacia]. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143(12): 593-597.
185 Brouwers HF, Verburg AD, Looij BJ, Jansen EJ. Rickets in the Benelux. A case report of two Indian immigrants. Acta Orthop Belg 2010; 76(6): 850-853.
186 Dijksman T, van Doorn K. [A girl with bowed legs]. Ned Tijdschr Geneeskd 2011; 155(26): A2345.
187 Heyden JJ van der, Verrips A, ter Laak HJ, Otten B, Fiselier T. Hypovitaminosis D-related myopathy in immigrant teenagers. Neuropediatrics 2004; 35(5): 290-292.
188 Grootjans-Geerts I. [Hypovitaminosis D: a veiled diagnosis]. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145(43): 2057-2060.
189 Schreuder F. Vitamine D suppletie bij Delftse zwangeren. Delft: F Schreuder; 2012.
190 Kemper HGC, Ooijendijk WTM, Stiggelbout M. Consensus over de Nederlandse Norm voor Gezond Bewegen. TSG 2000; 78: 180-183.
191 KWF Kankerbestrijding. Vitamine D en de zon. http://preventie.kwfkankerbestrijding.nl/verstandig-zonnen/Pages/vitamine-d.aspx geraadpleegd: 5-4-2012.
192 KWF Kankerbestrijding. Kinderen in de zon. http://preventie.kwfkankerbestrijding.nl/verstandig-zonnen/Pages/kinderen-in-de-zon.aspx geraadpleegd: 5-4-2012.

193 KWF Kankerbestrijding. Tips voor verstandig zonnen. http://preventie.kwfkankerbestrijding.nl/verstandig-zonnen/Pages/tips-om-kans-op-huidkanker-te-verkleinen.aspx geraadpleegd: 5-4-2012.
194 Wijsman-Grootendorst A, van Dam RM. [The attitude of Dutch women of Turkish ancestry towards measures for the prevention and treatment of vitamin D deficiency; the results of focus group interviews]. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149(17): 932-936.
195 Groenendaal F, de Vroede MA, de Vries LS. Convulsies bij allochtone pasgeborenen door hypovitaminose D bij de moeder. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149(17): 958.
196 Meer I van der, Wuister JD, Karamali NS, Verhoeven I. Convulsies bij allochtone pasgeborenen door hypovitaminose D bij de moeder. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149(17): 958-959.
197 Gezondheidsraad. Voedingsnormen - energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: publicatie nr. 2001/19.
198 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc: a report of the Panel on Micronutrients. Washington, D.C.: National Academy Press; 2002.
199 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
200 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
201 Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulfate. Washington, D.C.: National Academy Press; 2004.
202 Nutri-RecQuest. Eurreca micronutrient database. http://www.serbianfood.info/eurreca/info.html geraadpleegd: 29-11-2011.
203 Poslusna K, Ruprich J, de Vries JH, Jakubikova M, van't VP. Misreporting of energy and micronutrient intake estimated by food records and 24 hour recalls, control and adjustment methods in practice. Br J Nutr 2009; 101 Suppl 2: S73-S85.
204 Freedman LS, Schatzkin A, Midthune D, Kipnis V. Dealing with dietary measurement error in nutritional cohort studies. J Natl Cancer Inst 2011; 103(14): 1086-1092.
205 TNO. Vijfde Nationale Groeistudie. http://www.tno.nl/content.cfm?context=overtno&content=persbericht&laag1=37&item_id=201006100030&Taal=1 geraadpleegd: 26-10-2011.
206 RIVM. NL de Maat. http://www.rivm.nl/nldemaat/ geraadpleegd: 26-10-2011.
207 Voedingsraad. Nederlandse voedingsnormen 1989. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding; 1992.
208 Scientific Committee for Food. Nutrient and energy intakes for the European Community. Luxembourg: Office for the Official Publications of Commission of the European Communities; 1993.
209 Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2006. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatie nr. 2006/21.
210 Gezondheidsraad. Naar behoud van een optimale jodiuminname. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatie nr. 2008/14.

211 Gezondheidsraad. Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatie nr. 2008/02.

212 Gezondheidsraad. Naar een optimale inname van vitamine A. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatie nr. 2008/26.

213 Evidence-based richtlijnontwikkeling. Handleiding voor werkgroepleden. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro/default_view geraadpleegd: 4-3-2009.

214 SIGN 50: A guideline developers' handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Netwerk. http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html geraadpleegd: 4-5-2007.

A De commissie

B Organisaties die schriftelijk commentaar hebben geleverd

C Schriftelijke opmerkingen uit de commentaarronde over de implementatie

D Werkwijze bij afleiden van voedingsnormen (GR advies 2003)

E Medicijnen

F Voedingsnormen in Nederland en andere landen

G Beoordeling van methodologische kwaliteit en kracht van bewijsvoering

H Zoekstrategieën

Bijlagen

Bijlage **A**

De commissie

- prof. dr. C. van Weel, *voorzitter*
  hoogleraar huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen
- dr. H. van den Berg
  voedingskundige, Voedingscentrum, Den Haag
- dr. F.R. de Gruijl
  universitair hoofddocent biofysica, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. H.S.A. Heymans
  hoogleraar kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam
- prof. dr. B.J.C. Middelkoop
  hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
- dr. H. Slaper
  biofysicus, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- prof. dr. ir. P. van ’t Veer
  hoogleraar voeding en epidemiologie, Wageningen University
- prof. dr. ir. M. Visser
  hoogleraar gezond ouder worden, Vrije Universiteit Amsterdam
- prof. R. Bouillon, *adviseur*
  emeritus hoogleraar endocrinologie, Katholieke Universiteit Leuven
- dr. P.J. Elders, *adviseur*
  huisarts, Vrije Universiteit Medisch Centrum

- prof. dr. P.T.A.M. Lips, *adviseur*
  hoogleraar endocrinologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum
- drs. E.N. Blok, *waarnemer*
  ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- dr. ir. R.M. Weggemans, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Bijlage **B**

Organisaties die schriftelijk commentaar hebben geleverd

In mei 2012 hebben 15 organisaties op verzoek van de commissie inhoudelijk commentaar geleverd op het conceptadvies *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D*. De commentaren en de reacties van de commissie hierop staan op de website www.gr.nl.

- Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland:
  dr. L. Smit, secretaris landelijk AJN bestuur en jeugdarts 0-4 jaar
- Consumentenbond:
  drs. ir. H. Uitslag, campagneleider voeding en
  A. Houmes, redacteur-onderzoeker voeding
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Geneesmiddelen Informatie Centrum:
  drs. A.P. Hielema, coördinator Informatorium Medicamentorum
- Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen:
  dr. J.B. de Boer, beleidsmedewerker richtlijnontwikkeling
- Nederlands Huisartsen Genootschap:
  dr. Tj. Wiersma, senior-wetenschappelijk medewerker
- Nederlandse Vereniging voor Diëtisten:
  B. Wieman, waarnemend beleidsmedewerker kwaliteit
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde:
  dr. K. Joosten, voorzitter commissie voeding NVK

- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde:
  dr. J.P.M. Wielders, klinisch-chemicus en
  prof. dr. F. Muskiet, hoogleraar pathofysiologie en klinisch chemische analyse
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie:
  dr. J. Bootsma, klinisch geriater - klinisch farmacoloog en
  dr. E. van Melick, klinisch geriater
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie:
  dr. B.P.M.G. Havenith, gynaecoloog en
  dr. H.R. Franke, gynaecoloog
- Pharos (kennis- en adviescentrum migranten, vluchtelingen en gezondheid):
  dr. M.E.T.C. van den Muijsenbergh, huisarts en senior-onderzoeker/adviseur
- dr. F. Schreuder, huisarts, Delft en
  dr. G.A.E. Nering Bögel, huisarts, Leiden
- Stichting Kind en ziekenhuis:
  H. Rippen, directeur
- Verenso (specialisten in ouderengeneeskunde):
  dr. V. Chel, verpleeghuisarts en specialist ouderengeneeskunde
- Voedingscentrum:
  dr. ir. J. de Goede, senior voedingskundige,
  dr. ir. A.J.P.G. Smeets, senior voedingskundige en
  dr. ir. A.M. Werkman, senior voedingskundige

Bijlage C

Schriftelijke opmerkingen uit de commentaarronde over de implementatie

Zoals in hoofdstuk 1 aangegeven, heeft een deel van de geraadpleegde organisaties opmerkingen gemaakt over de implementatie van het advies. De taak van de Gezondheidsraad is om minister en parlement te adviseren. De beleidsmakers beslissen of ze het advies overnemen. Mocht dat het geval zijn, dan kunnen ze het advies zelf of door andere partijen zoals het Voedingscentrum laten implementeren.

Zo implementeerde het Voedingscentrum op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het vitamine D-suppletieadvies uit 2008. In het kader van deze implementatie heeft het Voedingscentrum een consultatieronde gehouden onder beroepsgroepen. Hieruit bleek onder andere dat eenduidigheid in de adviezen van verschillende zorgverleners op dit moment ontbreekt en dat dit niet alleen bij zorgverleners, maar ook bij consumenten veel verwarring geeft.[2,49]

Hieronder geeft de commissie een puntsgewijze samenvatting van de opmerkingen over implementatie uit de schriftelijke commentaarronde. Deze kunnen worden gezien als een aanvulling op het rapport van het Voedingscentrum.[49] Omdat deze ongevraagd en slechts van een deel van de geraadpleegde organisaties afkomstig zijn, is deze beschrijving niet uitputtend.

Het eerste punt betreft de vraag wie het advies gaat implementeren, is dat de overheid met voorlichtingscampagnes, Gemeentelijke Gezondheidsdiensten die gericht zijn op het publiek of medische en paramedische beroepsgroepen?

Het tweede punt gaat over de vraag wat er wordt gecommuniceerd. De suppletieadviezen zijn nu veranderd ten opzichte van 2008. Dit kan tot verwarring leiden bij consumenten die net zijn gewend aan het vorige advies. Om misverstanden en afhaken te voorkomen, lijkt het verstandig de reden achter de verandering aan consumenten mee te delen.

Het derde punt houdt verband met de barrières waarmee rekening dient te worden gehouden bij de implementatie. Voorbeelden hiervan zijn de fasering van toepassing van dit advies, de manier waarop suppletie plaats zou moeten vinden, hoe therapietrouw te optimaliseren is en welke financiële consequenties aan (invoering van) het advies vastzitten.

Hieronder volgen twee specifieke voorbeelden. Migranten nemen doorgaans minder dan andere Nederlanders deel aan preventieve gezondheidsmaatregelen, zoals het innemen van voedingssupplementen. Een gebrek aan kennis, beperkte financiële middelen en soms cultureel bepaalde opvattingen liggen hieraan ten grondslag.[194] Wil het advies van de Gezondheidsraad effectief zijn, ook voor deze risicogroep, dan zal voorlichting aan migranten specifieke aandacht moeten krijgen. Dit geldt zeker voor allochtone zwangeren, gezien enerzijds de hoge prevalentie van vitamine D-tekort bij hen en de gevaren daarvan voor de pasgeborene[138,195,196] en anderzijds de gebrekkige therapietrouw bij suppletie[189].

De indruk van jeugdartsen is dat bij jonge kinderen de therapietrouw bij het vitamine D-gebruik sterk is verbeterd sinds vitaminesuppletie ook bij alle kunstgevoede kinderen wordt aangeraden. Om dit effect te behouden vinden zij het noodzakelijk dat de voedingsfabrikanten de hoeveelheid vitamine D in de voeding voor jonge kinderen niet gaan verhogen.

De commissie onderschrijft deze aandachtspunten.

Bijlage **D**

Werkwijze bij afleiden van voedingsnormen (GR advies 2003)

Deze tekst is gebaseerd op hoofdstuk 1 uit het voedingsnormenadvies over vitamine B_6, foliumzuur en vitamine B_{12} uit 2003.[5] Het schetst als eerste de historie van voedingsnormen in Nederland. Daarna worden de methoden om voedingsnormen af te leiden en de toepassing daarvan besproken. Omdat het afleiden van aanvaardbare bovengrenzen buiten het bestek van het huidige advies valt, wordt aan dat deel in deze bijlage geen aandacht besteed.

D.1 Voorgeschiedenis

In Nederland verschenen de eerste aanbevelingen voor in te nemen hoeveelheden energie en voedingsstoffen in 1949. Ze waren opgesteld door de Commissie Voeding en Landbouwpolitiek van het toenmalige Ministerie van Landbouw, Visserij en Voedselvoorziening. Deze commissie was tot 1959 verantwoordelijk voor de aanbevelingen, en publiceerde in die periode diverse herzieningen en aanvullingen.

In 1959 nam de Commissie Voedingsnormen van de Voedingsraad haar taak over. Deze commissie heeft, in wisselende samenstelling, de aanbevelingen regelmatig getoetst aan de stand van de wetenschap en ze zo nodig bijgesteld of aangevuld.

In 1995 organiseerde de Voedingsraad een internationale workshop over voedingsnormen. Men constateerde dat uit wetenschappelijk onderzoek steeds meer aanwijzingen naar voren komen dat er een verband bestaat tussen de inname van

bepaalde voedingsstoffen en het ontstaan van chronische ziekten, naast andere oorzaken. Voorbeelden hiervan zijn calcium en vitamine D, voedingsstoffen waarvan men toentertijd veronderstelde dat ze het ontstaan van osteoporose en botfracturen beïnvloeden. Onder andere op basis van deze ontwikkeling werd geconcludeerd dat herziening van de geldende voedingsnormen wenselijk was. Toen in 1996 de Voedingsraad werd opgeheven, zijn de werkzaamheden, waaronder herziening van de voedingsnormen, overgenomen door de Gezondheidsraad.

De Gezondheidsraad heeft in juli 2000 voedingsnormen voor calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine vastgesteld.[1] In 2001 zijn voedingsnormen afgeleid voor energie en de energie leverende voedingsstoffen eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten, en in 2003 voor vitamine B_{12}, vitamine B_6 en foliumzuur.[5,197]

D.2 Terminologie en definities

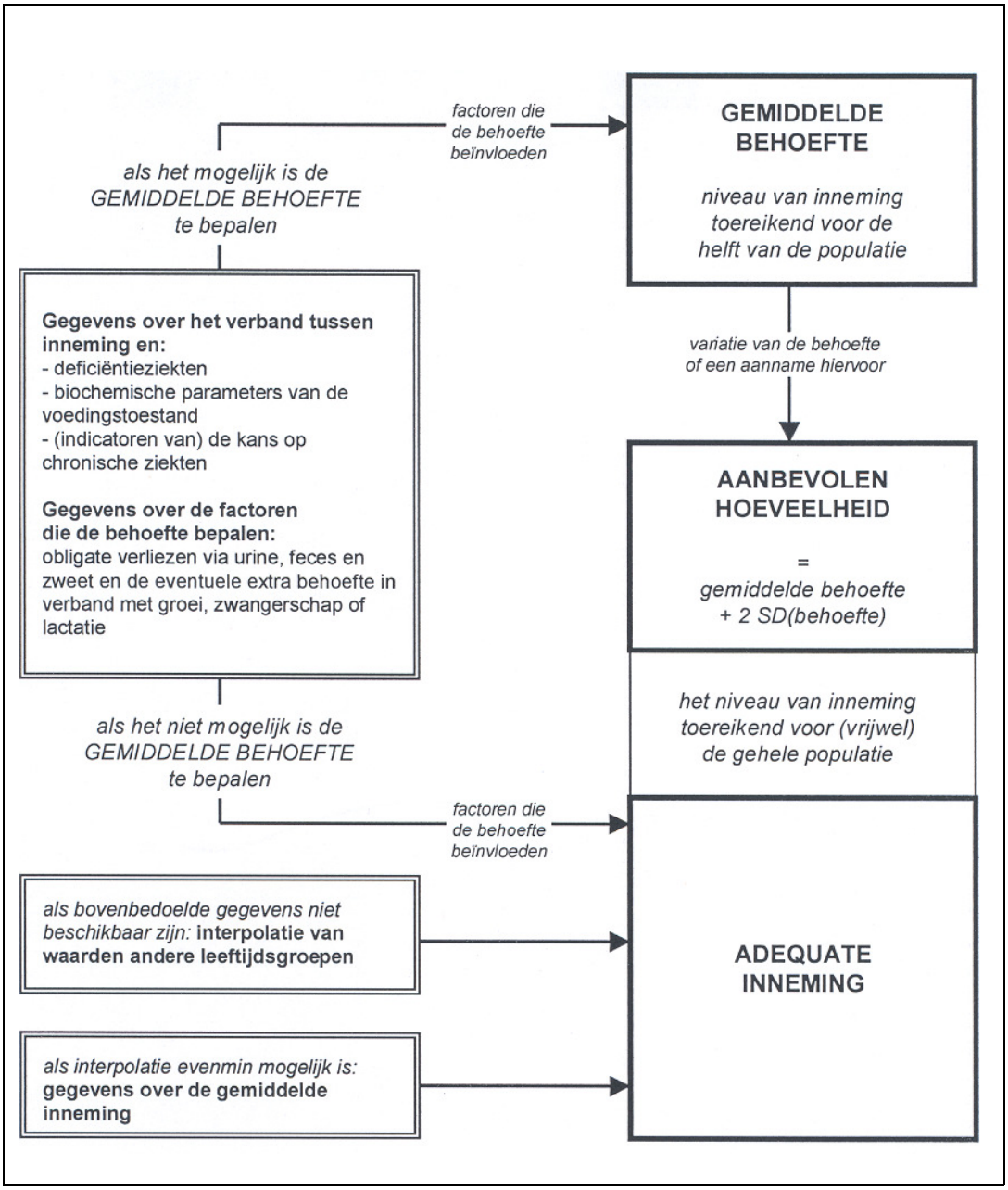
De term 'voedingsnorm' is een verzamelnaam voor de volgende referentiewaarden voor energie en voedingsstoffen:

- gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid
- adequate inname

Figuur 5 geeft weer hoe de voedingsnormen worden afgeleid. Zowel de aanbevolen hoeveelheid als de adequate inname zijn kwantificeringen van de inname die om gezondheidskundige redenen wenselijk wordt geacht. Deze grootheden worden echter op verschillende wijze afgeleid (zie D.2.2 en D.2.3).

D.2.1 Gemiddelde behoefte

Als in een populatie de behoefte aan een bepaalde voedingsstof normaal verdeeld is, geldt dat met een inname gelijk aan de gemiddelde behoefte 50% van de mensen wel, en 50% niet is voorzien (figuur 1). Het vaststellen van de gemiddelde behoefte is mogelijk als onderzoeksgegevens een dosis-effectrelatie tussen inname en behoefte beschrijven in het gebied van inname rond deze gemiddelde behoefte. Dergelijke gegevens zijn echter in veel gevallen niet beschikbaar. Bij een niet-normale verdeling van de behoefte zou het correcter zijn om te spreken van de mediane behoefte in plaats van de gemiddelde behoefte.



Figuur 5 Schematische weergave van de afleiding van voedingsnormen (zie D.2, D.3 en D.4).

D.2.2 Aanbevolen hoeveelheid

Het vaststellen van een aanbevolen hoeveelheid is alleen mogelijk als er voldoende gegevens beschikbaar zijn om de gemiddelde behoefte te kunnen schatten (figuren 1 en 5).

Indien de tussenpersoonsvariatie in de behoefte bekend is

Als de behoefte een normale verdeling volgt (figuur 1) en de tussenpersoonsvariatie in de behoefte bekend is, wordt de aanbevolen hoeveelheid berekend als de gemiddelde behoefte plus tweemaal de standaarddeviatie daarvan. Deze voorziet in de behoefte van 97,5% van de individuen binnen een populatie.

Indien de tussenpersoonsvariatie in de behoefte onbekend is

Vaak zijn gegevens over de tussenpersoonsvariatie in de behoefte niet beschikbaar, ontoereikend of inconsistent. Veelal wordt dan de variatiecoëfficiënt gebaseerd op enkele voedingsstoffen waarvan de variatiecoëfficiënten* voor de behoefte wel zijn geschat.

Doorgaans wordt voor voedingsstoffen waarvan de variatie in de behoefte onbekend is, een variatiecoëfficiënt tussen 10% en 20% gebruikt. Afhankelijk van deze keuze wordt de aanbevolen hoeveelheid vastgesteld op 1,2 tot 1,4 maal de gemiddelde behoefte.

D.2.3 Adequate inname

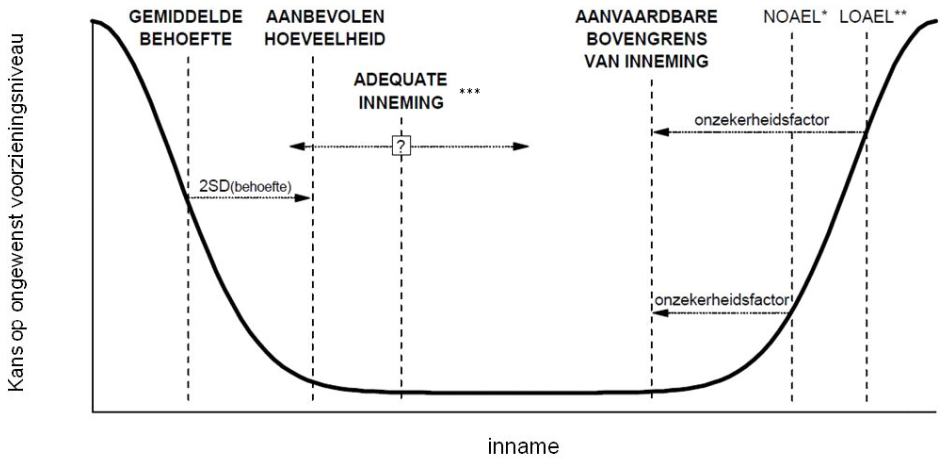
Voor veel voedingsstoffen zijn er onvoldoende onderzoeksgegevens om vast te kunnen stellen welk niveau van inname toereikend is voor exact 50% van een bepaalde groep; de gemiddelde behoefte is dan dus niet bekend. De aanbevolen hoeveelheid, welke wordt afgeleid van de gemiddelde behoefte, kan men dan evenmin vaststellen. In die gevallen wordt direct het laagste niveau van inname geschat dat toereikend lijkt te zijn voor vrijwel de gehele populatie: de adequate inname. De adequate inname zal veelal hoger zijn dan de aanbevolen hoeveelheid (wanneer deze vast te stellen zou zijn geweest).

* Variatiecoëfficiënt = 100% x standaarddeviatie/gemiddelde.

De praktische betekenis van de adequate inname komt overeen met die van de aanbevolen hoeveelheid: beide beschrijven het niveau van inname dat om gezondheidskundige redenen wenselijk wordt geacht. Het terminologische onderscheid heeft betrekking op het verschil in de wijze van afleiding (figuur 1) en het daaruit voortvloeiende verschil in de 'hardheid' van de waarde (figuur 6).

D.2.4 Terminologie en definities gebaseerd op Amerikaanse voedingsnormen

De terminologie en definities in dit advies komen overeen met die van de Amerikaanse Dietary Reference Intakes.[7,9,198-201] Internationaal bestaan veel verschillen in de gebruikte terminologie en definities. Het EURRECA-project heeft hiervan een duidelijk overzicht gemaakt.[202]



* De NOAEL (*no observed adverse effect level*) is het hoogste niveau van inname waarbij géén effecten van overdosering zijn waargenomen.

** De LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) is het laagste niveau van inname waarbij effecten van overdosering zijn waargenomen.

*** De adequate inname zal meestal hoger zijn dan de aanbevolen hoeveelheid (wanneer deze vast te stellen zou zijn geweest).

Figuur 6 Schematische verband tussen de individuele inname en de kans dat deze op een ongewenst niveau ligt.

D.3 Vaststellen van gemiddelde behoefte of adequate inname

Ter afleiding van de gemiddelde behoefte of de adequate inname zijn meerdere methoden beschikbaar.

D.3.1 Kans op ziekte

Kans op deficiëntieziekten

Het is ethisch niet aanvaardbaar om bij mensen deficiëntieverschijnselen te veroorzaken. Daarom zijn gegevens over het niveau van inname waarbij deficiëntieverschijnselen ontstaan schaars. De voedingsnormen zijn dan ook meestal níet op dit type gegevens gebaseerd. In de praktijk wordt er vanuit gegaan dat voedingsnormen afgeleid via de onderstaande benaderingen ruim voldoende zijn om deficiëntieverschijnselen te voorkomen.

Kans op chronische ziekten

Voor sommige voedingsstoffen zijn er overtuigende aanwijzingen dat de inname de kans op het ontstaan van bepaalde chronische ziekten beïnvloedt. Gegevens hierover kunnen het optreden van de ziekte zelf betreffen, maar ook het niveau van ‘intermediaire eindpunten’, welke het ontstaan van die ziekten zeer waarschijnlijk beïnvloeden. Mede op basis van dergelijke gegevens worden voedingsnormen vastgesteld.

Bij de beoordeling van onderzoeksresultaten die wijzen op een mogelijk causaal verband tussen de inname van de voedingsstof en het ontstaan van chronische ziekten, weegt het soort onderzoek waarmee de resultaten zijn verkregen mee (tabel 13), de sterkte van het gevonden verband, de eenduidigheid van de onderzoeksresultaten en de aan- of afwezigheid van een dosiseffectrelatie.

De resultaten van interventie-onderzoek of prospectief cohortonderzoek zijn het meest betrouwbaar (de eerste twee onderzoekstypen in tabel 13), en vooral deze worden bij het afleiden van voedingsnormen gericht op de preventie van chronische ziekten gebruikt. Resultaten uit onderzoek van het derde en vierde type hebben vooral ondersteunende waarde. Voor sommige voedingsstoffen of bevolkingsgroepen zijn uitsluitend gegevens uit onderzoek van de twee laatstgenoemde typen beschikbaar; in die gevallen worden de voedingsnormen niet op de relatie met chronische ziekten gebaseerd.

D.3 Vaststellen van gemiddelde behoefte of adequate inname

Ter afleiding van de gemiddelde behoefte of de adequate inname zijn meerdere methoden beschikbaar.

D.3.1 Kans op ziekte

Kans op deficiëntieziekten

Het is ethisch niet aanvaardbaar om bij mensen deficiëntieverschijnselen te veroorzaken. Daarom zijn gegevens over het niveau van inname waarbij deficiëntieverschijnselen ontstaan schaars. De voedingsnormen zijn dan ook meestal níet op dit type gegevens gebaseerd. In de praktijk wordt er vanuit gegaan dat voedingsnormen afgeleid via de onderstaande benaderingen ruim voldoende zijn om deficiëntieverschijnselen te voorkomen.

Kans op chronische ziekten

Voor sommige voedingsstoffen zijn er overtuigende aanwijzingen dat de inname de kans op het ontstaan van bepaalde chronische ziekten beïnvloedt. Gegevens hierover kunnen het optreden van de ziekte zelf betreffen, maar ook het niveau van ‘intermediaire eindpunten’, welke het ontstaan van die ziekten zeer waarschijnlijk beïnvloeden. Mede op basis van dergelijke gegevens worden voedingsnormen vastgesteld.

Bij de beoordeling van onderzoeksresultaten die wijzen op een mogelijk causaal verband tussen de inname van de voedingsstof en het ontstaan van chronische ziekten, weegt het soort onderzoek waarmee de resultaten zijn verkregen mee (tabel 13), de sterkte van het gevonden verband, de eenduidigheid van de onderzoeksresultaten en de aan- of afwezigheid van een dosiseffectrelatie.

De resultaten van interventie-onderzoek of prospectief cohortonderzoek zijn het meest betrouwbaar (de eerste twee onderzoekstypen in tabel 13), en vooral deze worden bij het afleiden van voedingsnormen gericht op de preventie van chronische ziekten gebruikt. Resultaten uit onderzoek van het derde, vierde en vijfde type hebben vooral ondersteunende waarde. Voor sommige voedingsstoffen of bevolkingsgroepen zijn uitsluitend gegevens uit onderzoek van de twee laatstgenoemde typen beschikbaar; in die gevallen worden de voedingsnormen niet op de relatie met chronische ziekten gebaseerd.

Tabel 13 Typen onderzoek, in volgorde van afnemende bewijskracht.

Interventieonderzoek bij mensen, met ziekte of sterfte als uitkomstmaat
Interventieonderzoek bij mensen, met intermediaire eindpunten of risicofactoren als uitgangspunt; prospectief cohortonderzoek
Patiënt-controle onderzoek; migrantenonderzoek[a]
Ecologisch onderzoek[b]; beschrijvingen van individuele patiënten; proefdieronderzoek; in-vitro onderzoek

a In migrantenonderzoek vergelijkt men ziekten en sterfte bij de eerste en de tweede generatie migranten. Voedingsgewoonten van de eerste generatie komen meestal sterk overeen met die in het land van herkomst, terwijl die van de tweede generatie meer lijken op de voedingsgewoonten in het het bestemmingsland.

b Ecologische analyses betreffen veelal observationele vergelijkingen tussen landen of regio's. De conclusies zijn niet gebaseerd op waarnemingen bij individuen, maar op populatiegemiddelden.

Wanneer de voedingsnormen gebaseerd zijn op de kans op chronische ziekten, wordt doorgaans geen aanbevolen hoeveelheid bepaald maar een adequate inname bepaald.

De informatie uit interventie-onderzoek en prospectief cohortonderzoek is namelijk in het algemeen onvoldoende om de gemiddelde behoefte te kwantificeren. De informatie uit interventie-onderzoek beschrijft doorgaans slechts enkele niveaus van inname; de conclusies uit prospectief cohortonderzoek betreffen meestal geen specifieke niveaus van inname, maar zogenaamde tertielen, kwartielen of kwintielen van de inname.[5] Veelal wordt daarbij de mediane inname per categorie gerapporteerd, en deze schatting is over het algemeen niet heel erg betrouwbaar.[203,204]

Bij het vaststellen van voedingsnormen staat de invloed van de voedingsstoffen op chronische ziekte centraal. Uiteraard zijn er vaak ook andere factoren die het ontstaan van de chronische ziekte beïnvloeden.

D.3.2 Biochemische parameters van de voedingstoestand

Voor sommige biochemische parameters geldt dat het al dan niet bereiken van een bepaalde drempelwaarde daarvan indicatief is voor een te lage inname van een voedingsstof. In dat geval kan men op basis van de relatie tussen de inname van de voedingsstof en deze biochemische variabele de gemiddelde behoefte of adequate inname schatten. De gemiddelde inname waarbij de biochemische variabele de drempelwaarde bereikt, is de gemiddelde behoefte.

Als onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om dit niveau van inname te bepalen, wordt vastgesteld boven welk niveau van inname de biochemische variabele bij vrijwel alle personen een hogere waarde heeft dan de drempelwaarde. Dit niveau van inname wordt aangeduid met de term 'adequate inname'.

Biochemische parameters van de voedingstoestand kunnen in twee hoofdgroepen worden ingedeeld:

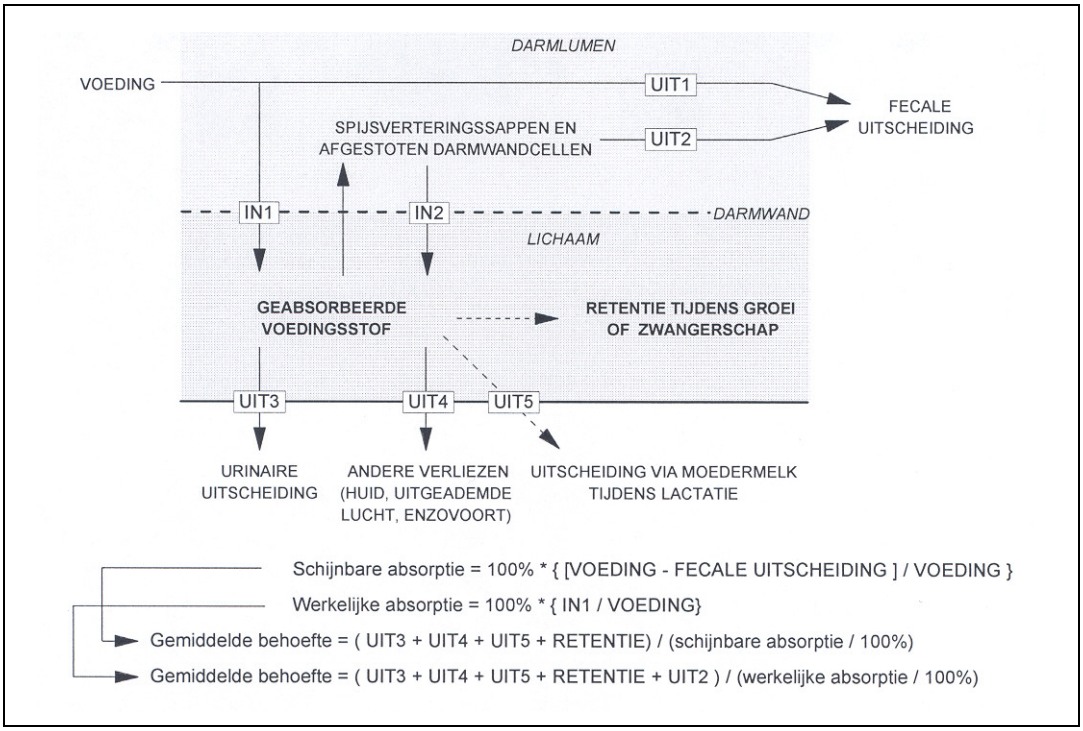
1 De concentratie van de betreffende voedingsstof in diverse lichaamscompartimenten.
2 Functionele parameters die indicatief zijn voor de werkzaamheid van de voedingsstof op cellulair niveau of in een fysiologisch systeem. Als een (actieve vorm van de) voedingsstof functioneert als co-enzym of co-substraat van een enzym, kan de activiteit van dat enzym of de hoeveelheid holo-enzym een functionele parameter van de voedingstoestand zijn. Ook intermediaire stofwisselingsproducten kunnen dienen als functionele parameters van de voedingstoestand.

Voor sommige voedingsstoffen zijn er diverse biochemische variabelen die de voedingstoestand kenmerken. De keuze uit deze variabelen is mede bepalend voor het niveau van de voedingsnormen. Bij de keuze zijn verwachtingen ten aanzien van de gezondheidswinst leidend.

D.3.3 Factoriële methode

De factoriële methode behelst het sommeren van de afzonderlijke factoren die de behoefte bepalen (figuur 7). Het gaat daarbij om de hoeveelheden voedingsstof die via ontlasting, urine en huid het lichaam verlaten en - indien van toepassing - om de hoeveelheden nodig voor groei, zwangerschap of lactatie. De extra behoefte tijdens de groei en zwangerschap is de in de nieuwgevormde weefsels vastgelegde hoeveelheid voedingsstof, ook wel aangeduid als ‘retentie’. De extra behoefte tijdens de lactatie is de hoeveelheid voedingsstof die het lichaam verlaat via de moedermelk.

Het schijnbare absorptiepercentage is het verschil tussen de inname en de fecale uitscheiding, gedeeld door de inname. Dit is een onderschatting van de werkelijk geabsorbeerde fractie, omdat voedingsstoffen in de ontlasting niet alleen van de voeding afkomstig zijn, maar ook van spijsverteringssappen en afgestoten darmwandcellen. Isotoop-technieken hebben het mogelijk gemaakt om ook het werkelijke absorptiepercentage te bepalen. Gegevens van dit type hebben de voorkeur boven schattingen van de schijnbare absorptie, maar zijn niet altijd beschikbaar.



Figuur 7 Schatting van de gemiddelde behoefte via de factoriële methode.

D.3.4 Vaststellen van de gemiddelde inname

Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden

Voor zuigelingen tot en met 5 maanden is meestal geen onderzoek beschikbaar waarin zowel de inname als de voedingsstatus is bepaald. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat moedermelk voor deze leeftijdsgroep de optimale voeding is. Daarom is de adequate inname gelijk aan de gemiddelde inname van zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen*. Daarbij gaat zij uit van een gemiddelde moedermelkconsumptie van 0,80 liter per dag of 0,15 liter per kilogram per dag en van de gemiddelde concentratie van de voedingsstoffen in moedermelk**.

* Voor vitamine D en K is de gemiddelde inname via moedermelk niet toereikend, en is suppletie van borstgevoede zuigelingen aanbevolen en algemeen aanvaard.

Voor sommige voedingsstoffen beïnvloedt de inname van de moeder de samenstelling van de moedermelk. Voor dergelijke voedingsstoffen wordt de concentratie die bereikt wordt bij het gebruikelijke innameniveau van lacterende vrouwen in Nederland gebruikt.

Overal waar de term zuigelingenvoeding is gebruikt, wordt bedoeld volledige zuigelingenvoeding in de samenstelling zoals aangegeven in de Warenwetregeling Zuigelingenvoeding. De adequate inname voor zuigelingen die zuigelingenvoeding krijgen is soms hoger dan bij borstvoeding, omdat de biobeschikbaarheid van sommige voedingsstoffen uit zuigelingenvoeding lager is dan uit moedermelk.

Volwassenen

Voor sommige voedingsstoffen ontbreekt de kennis om de voedingsnormen voor volwassenen af te leiden via één van de voorgaande methoden. Indien in Nederland voor microvoedingsstoffen géén deficiëntieverschijnselen worden gerapporteerd, wordt de adequate inname voor volwassenen vastgesteld op het niveau van de gemiddelde inname.

D.3.5 Interpolatie

Voor sommige voedingsstoffen ontbreken gegevens die betrekking hebben op jongere leeftijdsgroepen. In die gevallen is -na bestudering van de recent in de Verenigde Staten gevolgde procedure bij vaststelling van de voedingsnormen voor B-vitamines[199] – de volgende aanpak gekozen: de adequate inname wordt vastgesteld via interpolatie tussen de adequate inname van zuigelingen tot en met 5 maanden die uitsluitend borstvoeding krijgen, en de aanbevolen hoeveelheid of adequate inname voor volwassenen. Daarbij wordt verondersteld dat:

- uitgaande van de middenleeftijd van de leeftijdsgroepen, voor de leeftijdsgroepen tot en met 18 jaar de behoefte lineair toeneemt met de leeftijd,
- de behoefte voor de leeftijdsgroep 14 tot en met 18 jaar gelijk is aan die voor 19- tot en met 50-jarigen.

De adequate inname wordt dan berekend als:

** Het gaat hierbij om de samenstelling van moedermelk van moeders met een goede voedingstoestand. Er wordt geen rekening gehouden met de afwijkende samenstelling van de moedermelk in de eerste dagen na de bevalling (het colostrum).

$$AI = AI_{0\text{-}5\ mnd} + (LF \times [\ \{AI \text{ of } AH\}_{>14\ jaar} - AI_{0\text{-}5\ mnd}\ ]\ )$$

In deze formule staat ‘AI’ voor adequate inname en ‘AH’ voor aanbevolen hoeveelheid. ‘LF’ is de leeftijdsfactor. Deze heeft de volgende waarden: 0,00 voor de leeftijdsgroep tot en met 5 maanden, 0,03 voor 6 tot en met 11 maanden, 0,14 voor 1 tot en met 3 jaar; 0,38 voor 4 tot en met 8 jaar, 0,69 voor 9 tot en met 13 jaar en 1,00 voor 14 tot en met 18 jaar.

D.4 Factoren die de behoefte beïnvloeden

D.4.1 Verschillen tussen groepen

Verschillen in voedingsnormen tussen landen zijn veelal terug te voeren op uiteenlopende interpretaties van de beschikbare kennis of op verschillen in uitgangspunten en definities. Het is echter ook mogelijk dat tussen landen werkelijk verschillen in behoefte bestaan. Deze kunnen samenhangen met het voedingspatroon, persoonskarakteristieken, waaronder etniciteit, en verschillen in leefstijl- en omgevingsfactoren. Dezelfde factoren kunnen ook binnen een land leiden tot behoefteverschillen tussen subgroepen.

Subgroepen van de bevolking kunnen ook een afwijkende gevoeligheid voor overdosering van een voedingsstof hebben. Zo is bij sommige personen de ijzerabsorptie door erfelijke oorzaken verhoogd, waardoor al bij een relatief lage inname schadelijke effecten van overconsumptie optreden.

Er bestaan ook groepen in de bevolking die een normale behoefte aan voedingsstoffen hebben, maar waarbij – door een afwijkend voedingspatroon – een lage inname van bepaalde voedingsstoffen relatief vaak voorkomt. Bij de afleiding van de voedingsnormen staat echter niet de gebruikte maar de benodigde hoeveelheid centraal. De identificatie van genoemde groepen speelt daarom geen rol bij de afleiding, maar vormt wèl een toepassingsgebied van de voedingsnormen (zie D.6.4).

De voedingsnormen hebben betrekking op de behoefte en gevoeligheid van de meerderheid van de Nederlandse bevolking. Bij de afleiding van de voedingsnormen wordt uitgegaan van een gemiddeld westers voedingspatroon, een gezonde leefstijl en de meest voorkomende persoonskarakteristieken in ons land. Waar dat relevant is wordt aangegeven dat de behoefte voor specifieke groepen belangrijk is verhoogd.

D.4.2 Voedingsfactoren

Het voedingspatroon kan de behoefte aan voedingsstoffen beïnvloeden via de biobeschikbaarheid van de voedingsstof en via de mate waarin precursors* in de behoefte van voedingsstoffen voorzien. De voedingsnormen hebben altijd betrekking op de hoeveelheid voedingsstof in de voeding; biobeschikbaarheid en bioconversie zijn per definitie in de waarden verdisconteerd.

Biobeschikbaarheid

De voedingsnormen zijn afgestemd op de gemiddelde biobeschikbaarheid van voedingsstoffen in de westerse voeding. In de voedingswetenschap is biobeschikbaarheid gedefinieerd als de fractie van de inname die beschikbaar is voor normale fysiologische functies - voor precursors is dit het omgezet worden in een actieve vorm - of voor opslag.

De biobeschikbaarheid wordt bepaald door: de structuur en de chemische vorm van de voedingsstof (bijvoorbeeld Fe^{2+} versus Fe^{3+}), de hoeveelheid van de voedingsstof in de voeding, de matrix waarin de voedingsstof zich bevindt (bijvoorbeeld carotenoïden in een groente of opgelost in spijsolie) en de aanwezigheid van stoffen die een rol spelen bij de absorptie. Ook de voedingsstatus, genetische factoren en darminfecties kunnen van invloed zijn op de biobeschikbaarheid van voedingsstoffen.

Bioconversie en werkzaamheid van precursors

In de behoefte aan bepaalde voedingsstoffen kan men – gedeeltelijk – voorzien door consumptie van precursors, die het lichaam omzet in de betreffende voedingsstof. Zo zet het lichaam bepaalde carotenoïden om in vitamine A, en tryptofaan in niacine. De mate waarin de biobeschikbare precursor wordt omgezet in de werkzame voedingsstof, wordt bioconversie genoemd. De processen van biobeschikbaarheid en bioconversie duidt men tezamen aan als ‘werkzaamheid’.

* Precursors zijn stoffen waaruit het lichaam de voedingsstof kan maken; zo is β-caroteen een precursor van vitamine A.

D.4.3 Overige factoren

Naast voedingsfactoren kunnen ook persoonsgebonden factoren, leefstijl- en omgevingsfactoren een effect hebben op de behoefte. Zo beïnvloeden de huidskleur en de blootstelling aan zonlicht de behoefte aan vitamine D, het lichaamsgewicht en lichamelijke activiteit de behoefte aan energie, het rookgedrag de behoefte aan vitamine C en de infectiedruk de behoefte aan vitamine A. Ook risicofactoren voor chronische ziekten, genetische factoren en geneesmiddelengebruik kunnen de behoefte beïnvloeden.

D.5 Leeftijdsgroepen en categorieën

De voedingsnormen zijn gespecificeerd naar leeftijd en geslacht. Voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven gelden afzonderlijke voedingsnormen. De groepsindeling sluit aan bij de Amerikaanse *Dietary Reference Intakes*.[9,198-201]

Het Nederlandse voedingsnormenadvies uit 2003 beschrijft referentiewaarden voor lengte en gewicht voor alle leeftijdsgroepen. In de tussentijd is er nieuwe informatie over deze referentiewaarden beschikbaar gekomen uit onder andere de Vijfde Landelijke Groeistudie die is uitgevoerd door TNO, en NL de Maat, die wordt uitgevoerd door het RIVM. Toekomstige voedingsnormen dienen van deze nieuwe gegevens uit te gaan.[205,206]

D.6 Toepassingen

D.6.1 Gebruik van de voedingsnormen

De voedingsnormen zijn bedoeld voor gezonde personen en vooral gericht op de preventie van ziekten. Ze worden gebruikt voor:

- het programmeren van de voedselvoorziening voor gezonde groepen
- het opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde individuen
- het beoordelen van consumptiecijfers van gezonde groepen
- het evalueren van de inname van mensen bij wie een slechte voedingsstatus is aangetoond
- het opstellen van de zogeheten Richtlijnen goede voeding.

Voor het beoordelen van de inname van voedingsstoffen van gezonde groepen moet de gemiddelde behoefte worden gebruikt, en niet de aanbevolen hoeveel-

heid of adequate inname. In het vervolg van deze paragraaf wordt beschreven welk type voedingsnorm voor welke toepassing geschikt is. Zie verder ook tabel 14.

D.6.2 Programmeren van de voedselvoorziening voor gezonde groepen

Voor het programmeren van de voedselvoorziening voor gezonde groepen dienen de aanbevolen hoeveelheden en adequate inname gebruikt te worden. Deze toepassing is bedoeld voor instellingen die maaltijden verstrekken, zoals gevangenissen, internaten en kazernes. Als de voeding de aanbevolen hoeveelheden en adequate inname voor de verschillende voedingsstoffen bevat, zal deze in de behoefte van vrijwel alle individuen voorzien.

D.6.3 Opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde individuen

Ook voor het opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde individuen worden de aanbevolen hoeveelheden en adequate innames gebruikt. Bij gebruik op individueel niveau kunnen de voedingsrichtlijnen – indien van toepassing – worden toegesneden op voedings- en andere factoren die de behoefte beïnvloeden (zie D.4).

Tabel 14 Overzicht van toepassingen en bijpassende types voedingsnorm.

Toepassing	Type voedingsnorm	
	Gemiddelde behoefte en variatie in behoefte	Aanbevolen hoeveelheid of adequate inname
Programmeren van voeding voor gezonde groepen		+
Opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde personen		+ [a]
Beoordelen van consumptiecijfers van gezonde groepen	+	
Evalueren van de inname van mensen bij wie aan de hand van biochemische parameters een slechte voedingsstatus is aangetoond	+ [a]	+ [a]
Opstellen van Richtlijnen goede voeding		+

a Hierbij is het mogelijk rekening te houden met voedingsfactoren, persoonskarakteristieken en leefstijlfactoren die de behoefte beïnvloeden.

b De aanvaardbare bovengrens van inname is voor alle vijf toepassingen geschikt.

D.6.4 Beoordelen van consumptiecijfers van gezonde groepen

Wanneer men van een groep het gemiddelde èn de variatie van zowel de inname als de behoefte kent, is het mogelijk het percentage personen met een ontoereikende inname te schatten (zie 1.5.3 in [207]). Het identificeren van degenen met een ontoereikende voorziening is met dergelijke gegevens overigens niet mogelijk; daartoe dient men de voedingsstatus op individueel niveau te bepalen (zie ook D.6.5).

Het is niet mogelijk om met aanbevolen hoeveelheden of adequate innames het percentage personen met een ontoereikende inname te schatten. Maar als een aanbevolen hoeveelheid is afgeleid, komen daarmee ook schattingen van de gemiddelde behoefte en van de daarbij bestaande variatie beschikbaar (zie D.2.2). Op basis van die gegevens kan men het percentage personen met ontoereikende inname schatten.

Waar een adequate inname wordt afgeleid is de gemiddelde behoefte per definitie niet bekend (zie D.2.3). Voor die voedingsstoffen is slechts een globale beoordeling van consumptiecijfers mogelijk. Een voorbeeld hiervan is de situatie waarin de gemiddelde inname gelijk is aan de adequate inname. De helft van de mensen heeft dan een inname lager dan de adequate inname, maar bij slechts een – onbekend – deel van deze groep zal die inname ontoereikend zijn.

D.6.5 Evaluatie van de inname van mensen met een slechte voedingsstatus

Soms geeft het niveau van een biochemische parameter aan of iemand een tekort aan een bepaalde voedingsstof heeft. Door zijn of haar inname te vergelijken met de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid (of de adequate inname), kan men schatten of hieraan een te lage inname ten grondslag ligt. Daarbij geldt: hoe verder de inname onder de gemiddelde behoefte, aanbevolen hoeveelheid of adequate inname ligt, hoe groter de kans dat deze ontoereikend is (figuur 6).

Zonder individuele informatie over parameters voor de voedingstoestand geven voedingsnormen onvoldoende informatie om de consumptiecijfers van individuen te kunnen beoordelen. Als de inname van een persoon lager is dan de aanbevolen hoeveelheid of adequate inname, bestaat er een kans dat zijn of haar behoefte niet gedekt is (figuur 6). Statusparameters zijn dan nodig om na te gaan of de inname al dan niet toereikend is.

Bijlage **E**

Medicijnen

Tabel 15 Medicijnen en hun effect op het vitamine D-metabolisme.[7]

Naam medicijn/categorie	25OHD	$1,25OH_2D$	24,25-dihydroxy-vitamine D
Aluminium	Onveranderd	Verhoogd/verlaagd	- [a]
Antiepileptica met een enzyminducerende werking (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoëne en fenobarbital)	Verlaagd	Onveranderd	Verlaagd
Antituberculose	Verlaagd	Verlaagd	-
Bifosfonaten	Onveranderd	Verhoogd/verlaagd/onveranderd	Verhoogd
Cimetidine	Verlaagd	Onveranderd	Onveranderd
Corticosteroïden	Verlaagd/onveranderd	Verlaagd/onveranderd	Onveranderd
Ethanol	Verhoogd	Verlaagd	-
Heparine	Onveranderd	Verlaagd	Onveranderd
Hypolipidemische stoffen	Verlaagd/onveranderd	Onveranderd	-
Immunosuppressiva	Onveranderd	Onveranderd	-
Ketoconazol	Onveranderd	Verlaagd	Verlaagd
Lithium	Onveranderd	Onveranderd	-
Rifabutine (anti-tuberculose)	Verlaagd	Onveranderd	-
Thiazides	Verhoogd	Verlaagd	Verhoogd

a -, geen informatie beschikbaar.

D.6.6 *Opstellen van Richtlijnen goede voeding*

De Gezondheidsraad beschreef in 2006 de veranderingen in het voedingspatroon in Nederland die met het oog op preventie van zowel deficiëntie- als chronische ziekten wenselijk waren; de zogeheten *Richtlijnen goede voeding 2006*.[209] In dit advies werden de wenselijke niveaus van inname afgeleid en vergeleken met Nederlandse gegevens over voedselconsumptie en voedingstoestand.

D.6.7 *Toepassingen waarvoor de voedingsnormen níet bedoeld zijn*

Dieetrichtlijnen voor zieke, herstellende of afslankende personen

Als gevolg van een ziekte, herstel van ziekte of tijdens afslanken kan de behoefte aan voedingsstoffen veranderen. De voedingsnormen zijn daarom mogelijk niet van toepassing in deze situaties. Wèl kunnen de voedingsnormen voor gezonde personen als uitgangspunt dienen voor het opstellen van aanbevelingen voor groepen patiënten.

Voedingswaarde-etikettering op levensmiddelen

In Nederland beschrijft de Warenwet de referentiewaarden voor de voedingswaarde-etikettering op levensmiddelen. Deze waarden zijn gebaseerd op de Europese regelgeving voor die etikettering, en dus niet op de Nederlandse voedingsnormen. Momenteel is het Warenwetbesluit van 20 april 1993 van kracht, gebaseerd op een Europese richtlijn uit 1990 (90/496/EEG).

Bijlage **F**

Voedingsnormen in Nederland en andere landen

Land	1 maand	5 jaar	15 jaar	40 jaar	80 jaar	zwangeren	lacterenden
Voorliggende advies [a]	10	10	10	10	GB [b] 10 AH [b] 20	10	10
Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk 2012 [16 a,c]	10	20	20	20	20	20	20
Amerikaanse voedingsnormen 2010 [7 a]	10	GB 10 AH 15	GB 10 AH 15	GB 10 AH 15	GB 10 AH 20	GB 10 AH 15	GB 10 AH 15
België 2009[15]	10	10	10-15	10-15	15	20	20
Australië en Nieuw-Zeeland 2005 [14]	5	5	5	5	15	5	5
Scandinavië 2004 [13]	10	7,5	7,5	7,5	10	10	10
Nederlandse voedingsnormen 2000 [1 d]	5 (10)	2,5 (5)	2,5 (5)	2,5 (5)	12,5 (15)	7,5 (10)	7,5 (10)
Europa 1993 [208]	-	0 - 10	0 -15	0 - 10	10	10	10
Groot-Brittannië 1991 [10 d]	8,5	0 (10)	0 (10)	0 (10)	0 (10)	10	10

a Bij onvoldoende blootstelling aan zonlicht.
b GB, gemiddelde behoefte; AH, aanbevolen hoeveelheid.
c Deze gegevens kwamen te laat beschikbaar om bij dit advies te betrekken.
d Bij gebruikelijke zonlichtblootstelling, tussen haakjes bij onvoldoende zonlichtblootstelling.

Bijlage **G**

Beoordeling van methodologische kwaliteit en kracht van bewijsvoering

Voor het beoordelen van de literatuur is uitgegaan van de systematiek die is gehanteerd bij het opstellen van *Richtlijnen goede voeding 2006.*[209] Deze systematiek is in de adviezen over microvoedingstoffen echter explicieter gemaakt door tabellen op te nemen waarin de conclusies zijn ingedeeld naar niveau van bewijskracht, en waarbij wordt verwezen naar de onderzoeken waarop de indeling is gebaseerd.[2,210-212]

Deze werkwijze komt in hoofdlijnen overeen met de systematiek die wordt gehanteerd bij het ontwikkelen van *evidence-based* richtlijnen.[213] Verder is de systematiek in het huidige advies aangescherpt aan de hand van het *SIGN grading system*, in die zin dat het hoogste niveau van bewijskracht (A1) alleen systematische overzichtsartikelen van goede kwaliteit betreft (tabel 16 en 17).[214]

Het gehanteerde beoordelingssysteem heeft als doel om effecten van de vitamine D-inname op het ziekterisico en intermediaire markers te beoordelen en verbanden tussen vitamine D-inname of serum 25OHD-gehalte met deze uitkomstmaten.

Tabel 16 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken naar interventies met vitamine D of verbanden tussen vitamine D-inname of serum 25OHD-gehalte en het risico op aandoeningen.[213,214]

Niveau	Type onderzoek
A1	Kwalitatief goede systematische overzichtsartikelen van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2 niveau.
A2	Gerandomiseerd, dubbelblind, vergelijkend interventieonderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang.
B1	Kwalitatief goede systematische overzichtsartikelen van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van B2 niveau.
B2	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken die zijn genoemd onder A2 of kwalitatief goede cohort-onderzoeken of patiëntcontrole onderzoeken.
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van de commissie.

Tabel 17 Mate van bewijskracht van conclusies.[209,213]

Niveau	
1: Overtuigend	Gebaseerd op 1 systematisch overzichtsartikel (niveau A1) of ten minste 2, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2.
2: Aannemelijk	Gebaseerd op 1 systematische overzichtsartikel (niveau B1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B2.
3: Onvoldoende	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of B2 of onderzoek van niveau C.
4: Onvoldoende	Gebaseerd op de mening van de commissie (niveau D).

Bijlage

H
Zoekstrategieën

Voor nieuwe publicaties is literatuuronderzoek uitgevoerd in verschillende databases. De belangrijkste zoekstrategieën in PubMed (vanaf april 2009) waren:

Vitamine D (algemene artikelen):
Vitamin D[Mesh Terms]
Limits: reviews

Vitamine D en botgezondheid:
vitamin d[MeSH Terms] AND (rickets[MeSH Terms] OR osteomalacia[MeSH Terms] OR fracture[MeSH Terms] OR bone[MeSH/Terms] OR osteoporosis[MeSH Terms])
Limits: meta-analysis, randomized controlled trials, reviews

Vitamine D en andere aandoeningen:
vitamin d[MeSH Terms] AND (autoimmune[Title/Abstract] OR cancer[MeSH Terms] OR immune[Title/Abstract] OR cardiovascular diseases[MeSH Terms] OR diabetes[MeSH Terms] OR infection[MeSH Terms] OR infectious[MeSH Terms])
Limits: meta-analysis, randomized controlled trials, reviews

Factoren die de behoefte aan vitamine D beïnvloeden

Vitamin D[MeSH Terms] AND (sunlight[MeSH Terms] OR menopause[MeSH Terms] OR pregnancy[MeSH Terms] or complexion[Title/Abstract] OR pigmentation[MeSH Terms] OR breast feeding[MeSH Terms])

Daarnaast is vanaf augustus 2011 tot 6 juli 2012 doorlopend nieuwe literatuur verzameld met behulp van de PubMed en Google Scholar alerts met als zoekterm *vitamin D*.