Voedingsnormen

calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp	:	aanbieding advies Voedingsnormen
Uw kenmerk	:	-
Ons kenmerk	:	U 1570/WB/db/551-W
Bijlagen	:	1
Datum	:	12 juli 2000

Mevrouw de minister,

Hierbij bied ik u - gehoord de Beraadsgroepen Voeding en Geneeskunde - een advies aan over aanbevolen hoeveelheden voedingsstoffen. Het betreft aanbevelingen voor calcium, vitamine D en een vijftal vitamines van de zogenoemde B-groep. Het advies is het eerste in een nieuwe serie ter herziening van het Advies Nederlandse voedingsnormen dat in 1992 door de toenmalige Voedingsraad aan uw ambtsvoorganger is aangeboden. Herziening was noodzakelijk omdat in de loop der tijd steeds meer onderzoeksresultaten beschikbaar zijn gekomen die erop wijzen dat een goede voorziening met voedingsstoffen niet alleen van belang is voor het voorkómen van de traditionele deficiëntieziekten, maar ook voor de preventie van bepaalde chronische ziekten.

Bij het opstellen van de nieuwe aanbevolen hoeveelheden heeft de commissie de aanbevelingen van vergelijkbare deskundigencommissies in de Verenigde Staten en de Scandinavische landen betrokken. Daarnaast is nauw overlegd met een vertegenwoordiging van de commissie van deskundigen die recentelijk ten behoeve van de Duitstalige EU-Lidstaten een advies over aanbevolen hoeveelheden heeft opgesteld. De aanbevolen hoeveelheden vormen een belangrijke basis voor de voedingsvoorlichting.

Ik heb dit advies ook aangeboden aan de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij.

Hoogachtend,
w.g.
prof. dr JGAJ Hautvast

Voedingsnormen

calcium, vitamine D,
thiamine, riboflavine, niacine,
pantotheenzuur en biotine

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de Staatssecretaris van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij

Nr 2000/12, Den Haag, 13 juli 2000

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/12.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Dietary reference intakes: calcium, vitamin D, thiamin, riboflavin, niacin, pantothenic acid, and biotin. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/12.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-323-6

Inhoud

Samenvatting en aanbevelingen *9*

Executive summary *11*

1 Algemene inleiding en begripsbepaling *13*
2 Calcium *39*
3 Vitamine D *81*
4 Thiamine *109*
5 Riboflavine *127*
6 Niacine *141*
7 Pantotheenzuur *153*
8 Biotine *163*

Bijlagen *171*
A Commissie en werkgroepen *173*
B Vergelijking huidige voedingsnormen met andere rapporten *175*
C Voedselconsumptiepeiling 1998 *181*

Samenvatting en aanbevelingen

In 1992 heeft de toenmalige Voedingsraad de ‘Nederlandse voedingsnormen’ gepubliceerd. Deze aanbevelingen waren hoofdzakelijk gericht op het voorkómen van — klassieke — deficiëntieverschijnselen. De laatste jaren komen steeds meer onderzoeksresultaten beschikbaar die wijzen op een — preventieve — invloed van bepaalde voedingsstoffen op het ontstaan van chronische ziekten. Mede daarom is herziening van de voedingsnormen uit 1992 wenselijk geworden.

De Commissie Voedingsnormen van de Gezondheidsraad is met deze taak belast en zal haar bevindingen neerleggen in een reeks adviezen. Het voorliggende eerste advies in deze reeks gaat over calcium, vitamine D en vijf vitamines uit de zogeheten B-groep, namelijk thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Preventie van chronische ziekten speelt vooral een rol bij calcium en vitamine D. De commissie acht het zeer aannemelijk dat de inneming van deze beide voedingsstoffen — gedurende alle levensfasen — van invloed is op de kans op osteoporose en botbreuken in het latere leven.

Onder ‘de behoefte aan een voedingsstof’ verstaat de commissie de inneming die minimaal nodig is deficiëntieverschijnselen te voorkomen en waarbij tevens de kans op het ontstaan van chronische ziekten — voor zover door de betreffende voedingsstof beïnvloed — minimaal is. De ‘aanbevolen hoeveelheid’ is gedefinieerd als de gemiddelde behoefte plus twee keer de standdaarddeviatie van de behoefte en aldus voldoende voor vrijwel alle mensen in die groep. Als de gemiddelde behoefte niet bekend is, stelt de commissie een ‘adequate inneming’ vast; ook deze voorziet in de behoefte van vrijwel allen in de groep. Ten slotte specificeert de commissie ‘aanvaardbare bovengrenzen van inne-

grenzen van inneming'. Dit zijn de niveaus van inneming waarboven de kans bestaat dat ongewenste effecten optreden.

Onderstaande tabel geeft de voedingsnormen per voedingsstof weer.

Tabel Voedingsnormen per voedingsstof.

voedingsstof	type voedingsnorm	leeftijd										
		maanden		jaren								
		0-5	6-11	1-3	4-8	9-13	14-18	19-50	51-70	>70	zw.[a]	lact.[b]
calcium, g/dag	AI[c] ♂	0,21[e]	0,45	0,5	0,7	1,2	1,2	1,0	1,1	1,2	-	-
	AI ♀	0,21	0,45	0,5	0,7	1,1	1,1	1,0	1,1	1,2	1,0	1,0
	AB[d]	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
vitamine D, µg/dag	AI[f]	10	10	10	5	5	5	5	10	15	10	10
	AI[g]	5	5	5	2,5	2,5	2,5	2,5	5; 7,5[h]	12,5	7,5	7,5
	AB	25	25	50	50	50	50	50	50	50	50	50
thiamine, mg/dag	AH[i]	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-	1,4	1,7
	AI	0,2	0,2	0,3	0,5	0,8	1,1	-	1,1	1,1	-	-
	AB	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
riboflavine, mg/dag	AH ♂	-	-	-	-	-	-	1,5	1,5	1,5	-	-
	AH ♀	-	-	-	-	-	-	1,1	1,1	1,1	1,4	1,7
	AI ♂	0,4	0,4	0,5	0,7	1,0	1,5	-	-	-	-	-
	AI ♀	0,4	0,4	0,5	0,7	1,0	1,1	-	-	-	-	-
	AB	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
niacine, mg NE[j]/dag	AH ♂	-	-	-	-	-	-	17	17	17	-	-
	AH ♀	-	-	-	-	-	-	13	13	13	-	-
	AI ♂	2[k]	2	4	7	11	17	-	-	-	-	-
	AI ♀	2[k]	2	4	7	11	13	-	-	-	17	20
	AB[k]	-	-	35	35	35	35	35	35	35	35	35
pantotheenzuur, mg/dag	AI	2	2	2	3	4	5	5	5	5	5	7
	AB	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
biotine, µg/dag	AI	4	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
	AB	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

[a] zwangeren; [b] lacterenden; [c] adequate inneming; [d] aanvaardbare bovengrens; [e] bij borstvoeding; bij flesvoeding 0,32 g/dag; [f] geen blootstelling aan zonlicht; [g] lichte huidkleur en dagelijks ten minste 15 minuten in de buitenlucht vertoeven met ten minste de handen en het gezicht onbedekt; [h] voor respectievelijk 51- tot 60- en 61- tot 70-jarigen; [i] aanbevolen hoeveelheid; [j] nicotinezuurequivalenten; [k] mg niacine per dag; - = niet van toepassing; ? = onbekend

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Dietary reference intakes: calcium, vitamin D, thiamin, riboflavin, niacin, pantothenic acid, and biotin. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/12.

In 1992 the Food and Nutrition Council published dietary reference intakes. These recommendations were principally designed to prevent the occurrence of ‘classic’ deficiency diseases. Over the last few years, however, increasingly more study results have become available that indicate a preventive effect of certain nutritients on the occurrence of chronic diseases. This is one of the reasons why revision of the 1992 values has become desirable.

The Health Council’s Committee on Dietary reference intakes has assumed this task and will publish its findings in a series of documents. This report contains recommendations for calcium, vitamin D and five vitamins from the so-called B group, namely thiamin, riboflavin, niacin, pantothenic acid, and biotin. In particular calcium and vitamin D play a role in the prevention of chronic diseases. It is very likely that the intake of these two nutrients, throughout all stages of life, affects the risk of osteoporosis and bone fractures in later life.

‘Nutritional requirement’ is defined as the smallest intake of a nutrient that both prevents symptoms of deficiency and at which, at the same time, the risk of chronic diseases — to the extent that this is influenced by the nutrient concerned — is minimal. The ‘recommended dietary allowance’ is defined as the mean requirement plus twice the standard deviation of the requirement, and is thus sufficient for almost all people in a group. If the mean requirement is not known, the Committee defines an ‘adequate intake’; this also provides for the needs of almost all those in the group. Lastly, the Committee defines ‘tolerable upper intake levels’, above which there is a risk of adverse effects.

The table below presents an overview of the Dietary reference values.

Table Dietary Reference Values.

nutrient	type of reference value	age										
		months		years								
		0-5	6-11	1-3	4-8	9-13	14-18	19-50	51-70	>70	preg.[a]	lact.[b]
calcium, g/day	AI[c] ♂	0,21[c]	0,45	0,5	0,7	1,2	1,2	1,0	1,1	1,2	-	-
	AI ♀	0,21	0,45	0,5	0,7	1,1	1,1	1,0	1,1	1,2	1,0	1,0
	UL[d]	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
vitamin D, µg/day	AI[f]	10	10	10	5	5	5	5	10	15	10	10
	AI[g]	5	5	5	2,5	2,5	2,5	2,5	5; 7,5[h]	12,5	7,5	7,5
	UL	25	25	50	50	50	50	50	50	50	50	50
thiamin, mg/day	RDA[i]	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-	1,4	1,7
	AI	0,2	0,2	0,3	0,5	0,8	1,1	-	1,1	1,1	-	-
	UL	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
riboflavin, mg/day	RDA ♂	-	-	-	-	-	-	1,5	1,5	1,5	-	-
	RDA ♀	-	-	-	-	-	-	1,1	1,1	1,1	1,4	1,7
	AI ♂	0,4	0,4	0,5	0,7	1,0	1,5	-	-	-	-	-
	AI ♀	0,4	0,4	0,5	0,7	1,0	1,1	-	-	-	-	-
	UL	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
niacin, mg NE[j]/day	RDA ♂	-	-	-	-	-	-	17	17	17	-	-
	RDA ♀	-	-	-	-	-	-	13	13	13	-	-
	AI ♂	2[k]	2	4	7	11	17	-	-	-	-	-
	AI ♀	2[k]	2	4	7	11	13	-	-	-	17	20
	UL[k]	-	-	35	35	35	35	35	35	35	35	35
pantothenic acid, mg/day	AI	2	2	2	3	4	5	5	5	5	5	7
	UL	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
biotin, µg/da	AI	4	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
	UL	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

[a] pregnant women; [b] lactating women; [c] adequate intake; [d] tolerable upper intake level; [e] for breast-feeding; for bottle feeding 0.32 g/day; [f] no exposure to sunlight; [g] light-coloured skin, and remain outdoor for at least 15 minutes a day with at least hands and face uncovered; [h] for 51- to 60- and 61- to 70-year olds; [i] recommended dietary allowance; [j] nicotinic acid equivalents; [k] mg niacin per day; - = does not apply; ? = unknown

1.1 Achtergrond *15*

1.2 Terminologie en definities *16*
1.2.1 Gemiddelde behoefte *18*
1.2.2 Aanbevolen hoeveelheid *18*
1.2.3 Adequate inneming *20*
1.2.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming *20*

1.3 Terminologie en definities in andere rapporten over voedingsnormen *22*

1.4 Methoden voor het vaststellen van de gemiddelde behoefte of de adequate inneming *23*
1.4.1 Kans op deficiëntieziekten *24*
1.4.2 Kans op chronische ziekten *24*
1.4.3 Biochemische parameters van de voedingstoestand *25*
1.4.4 Factoriële methode *26*
1.4.5 Gemiddelde inneming *27*
1.4.6 Interpolatie *27*

1.5 Factoren die de behoefte beïnvloeden *28*
1.5.1 Voedingsfactoren *29*
1.5.2 Overige factoren *30*

1.6 Leeftijdsgroepen en categorieën *30*
1.6.1 Leeftijdsgroepen tot en met 18 jaar *31*
1.6.2 Leeftijdsgroepen vanaf 19 jaar *31*

Hoofdstuk **1**

Algemene inleiding en begripsbepaling

1.7 Toepassingen *32*
1.7.1 Programmeren van de voedselvoorziening voor gezonde groepen *33*
1.7.2 Opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde individuen *33*
1.7.3 Beoordelen van consumptiecijfers van gezonde groepen *33*
1.7.4 Evaluatie van de inneming van mensen bij wie een slechte voedingsstatus is aangetoond *34*
1.7.5 Opstellen van Richtlijnen Goede Voeding *34*
1.7.6 Toepassingen waarvoor de voedingsnormen níet bedoeld zijn *34*

1.8 Opzet van dit advies *35*

Algemene inleiding en begripsbepaling

Veelgebruikte begrippen

Gemiddelde behoefte
: het niveau van inneming dat toereikend is voor de helft van een populatie.

Aanbevolen hoeveelheid
: het niveau van inneming dat toereikend is voor vrijwel de gehele populatie, afgeleid van de gemiddelde behoefte.

Adequate inneming
: het niveau van inneming dat toereikend is voor vrijwel de gehele populatie, afgeleid van andere gegevens dan de gemiddelde behoefte.

Aanvaardbare bovengrens van inneming
: het niveau van inneming waarboven de kans bestaat dat ongewenste effecten optreden.

1.1 Achtergrond

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, welke verscheidene herzieningen en aanvullingen publiceerde, was tot 1959 voor de aanbevelingen verantwoordelijk.

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. Zo is op basis van de tot en met in 1987 gepubliceerde wetenschappelijke literatuur het rapport Nederlandse voedingsnormen 1989 opgesteld. In 1992 verscheen een tweede editie daarvan, waarin voor enkele voedingsstoffen ook gegevens uit de periode 1987-1991 werden verwerkt.

In 1995 organiseerde de Voedingsraad een internationale workshop over voedingsnormen. Men constateerde dat uit wetenschappelijk onderzoek steeds meer aanwijzingen naar voren komen dat — naast andere factoren — de inneming van bepaalde voedingsstoffen van invloed is op het ontstaan van chronische ziekten. Voorbeelden hiervan zijn calcium en vitamine D, waarvan men nu veronderstelt dat ze het ontstaan van osteoporose en botfracturen beïnvloeden. Onder andere op basis van deze ontwikkeling is geconcludeerd dat herziening van de voedingsnormen wenselijk is. In 1996 is de Voedingsraad opgeheven en zijn de werkzaamheden, waaronder herziening van de voedingsnormen, overgenomen door de Gezondheidsraad.

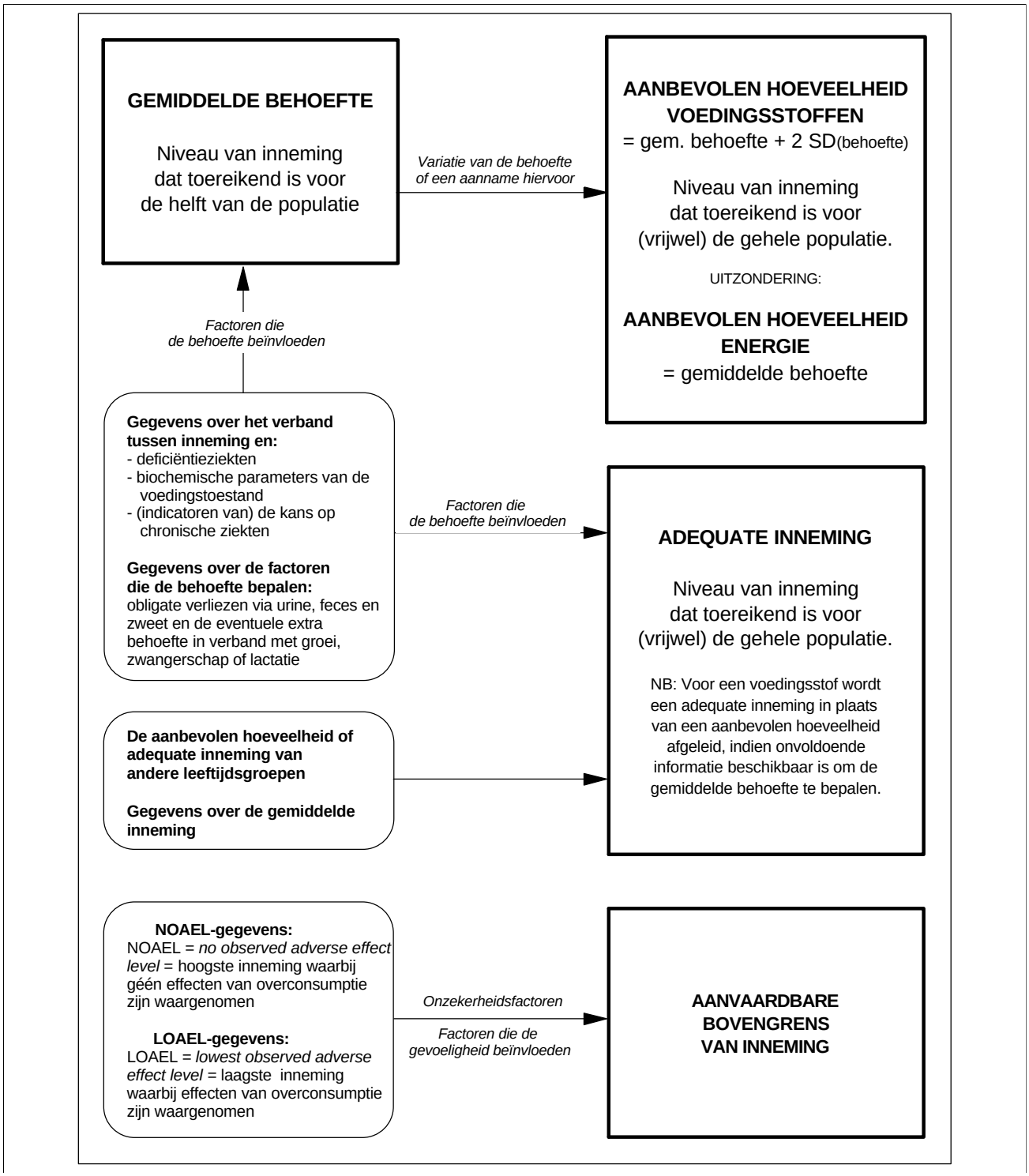
Ter herziening van de voedingsnormen heeft de Voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie Voedingsnormen ingesteld, hierna te noemen ‘de commissie’ (bijlage A). Zij legt haar bevindingen neer in een reeks adviezen. Het eerste — voorliggende — advies uit deze reeks betreft de aanbevelingen voor calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Het is voorbereid door twee werkgroepen van de commissie (bijlage A).

1.2 Terminologie en definities

De term ‘voedingsnormen’ is een verzamelnaam voor de volgende referentiewaarden voor energie en voedingsstoffen:

- gemiddelde behoefte
- aanbevolen hoeveelheid
- adequate inneming
- aanvaardbare bovengrens van inneming.

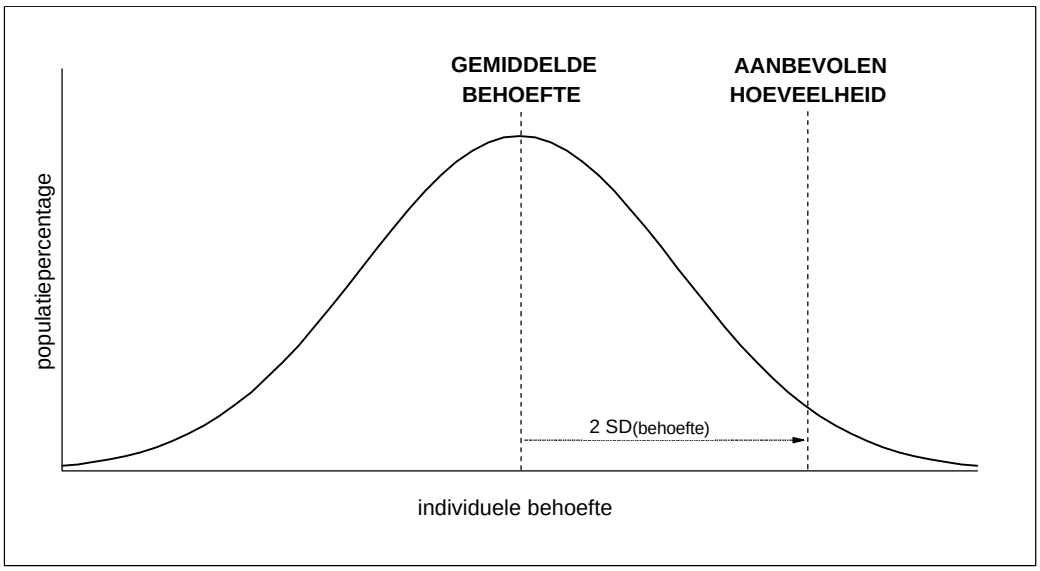
Figuur 1.1 geeft weer hoe de voedingsnormen worden afgeleid. Zowel de aanbevolen hoeveelheid als de adequate inneming zijn kwantificeringen van de inneming die de commissie om gezondheidskundige redenen wenselijk acht. Deze grootheden worden echter op verschillende wijze afgeleid (zie 1.2.2 en 1.2.3).



Figuur 1.1 Schematische weergave van de afleiding van de voedingsnormen.

1.2.1 *Gemiddelde behoefte*

Als in een populatie de behoefte aan een bepaalde voedingsstof normaal verdeeld is, geldt dat met een inneming gelijk aan de gemiddelde behoefte 50% van de mensen wel, en 50% niet is voorzien (figuur 1.2). Het vaststellen van de gemiddelde behoefte is mogelijk als onderzoeksgegevens de dosiseffectrelatie — tussen inneming en statusparameter — beschrijven in het gebied van inneming rond deze gemiddelde behoefte. Dergelijke gegevens zijn echter in veel gevallen niet beschikbaar.



Figuur 1.2 Gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid, als de behoefte normaal verdeeld is.

1.2.2 *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 1.1 en 1.2).

Indien de tussenpersoonsvariatie in de behoefte bekend is

Als de behoefte een normale verdeling volgt (zie figuur 1.2) en de tussenpersoonsvariatie in de behoefte — uitgedrukt als standaarddeviatie (SD) of variatiecoëfficiënt — bekend is, berekent de commissie de aanbevolen hoeveelheid 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. De commissie doet dan een veronderstelling die zij baseert op enkele voedingsstoffen waarvan de variatiecoëfficiënten* voor de behoefte wel zijn geschat:

- Energie**: De variatiecoëfficiënt voor de dagelijkse energiebehoefte wordt op basis van onderzoek met dubbelgemerkt water geschat op circa 20% (Bla96, Bra98, Bru98, Dav97).
- Vitamine A**: De inneming van vitamine A waarbij het elektroretinogram normaal is, heeft een standaarddeviatie van 300 à 600 µg/d (Sau74). Op basis hiervan schat de commissie de variatiecoëfficiënt van de vitamine A-behoefte op 15 à 20%.
- Niacine: Schattingen van de variatiecoëfficiënt van de inneming van nicotinezuur-equivalenten waarbij de uitscheiding van N'-methylnicotinamine via de urine 1 mg/dag is — dit is het criterium ter bepaling van de niacinebehoefte — variëren tussen 8% en 41% (Gol52, Gol55, Hor56, Jac89).
- Vitamine C**: De vitamine C behoefte heeft een variatiecoëfficiënt van naar schatting 23% (Kal79).
- Eiwit**: De variatiecoëfficiënt van de eiwitbehoefte per kilogram lichaamsgewicht wordt geschat op 16% (Dew96, FAO85); de commissie acht het aannemelijk dat de variatiecoëfficiënt voor de eiwitbehoefte in grammen per dag hoger is.

Het is aannemelijk dat onvolkomenheden in gebruikte meetmethoden een deel van de geschatte variatie in behoefte verklaren. Waarschijnlijk is de werkelijke tussenpersoonsvariatie daarom geringer dan de hierboven vermelde waarden.

Het voorgaande in overweging nemende, gebruikt de commissie voor voedingsstoffen waarvan de variatie in de behoefte onbekend is een variatiecoëfficiënt tussen 10% en 20%. De keuze wordt per hoofdstuk toegelicht. Afhankelijk van deze keuze wordt de aanbevolen hoeveelheid vastgesteld op 1,2 tot 1,4 maal de gemiddelde behoefte.

Aanbevolen hoeveelheden voor energie

Een aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming voorziet — zoals beschreven — de meeste individuen van een groep met méér dan de behoefte. Dientengevolge zou toepassing hiervan op de energie-inneming voor de meesten een toename van het lichaamsgewicht tot gevolg hebben. Bij het vaststellen van de aanbevolen hoeveelheid voor energie

---

* Variatiecoëfficient = 100% x standaarddeviatie / gemiddelde.

** Hiermee loopt de commissie vooruit op de behandeling van deze voedingsstof in een later advies.

volgt de commissie daarom een andere procedure; zij stelt deze gelijk aan de gemiddelde energiebehoefte van de groep.

Voor het individu hebben de aanbevolen hoeveelheid energie en de gemiddelde energiebehoefte weinig relevantie. Om het lichaamsgewicht constant te houden moet de energie-inneming immers overeenkomen met de individuele behoefte.

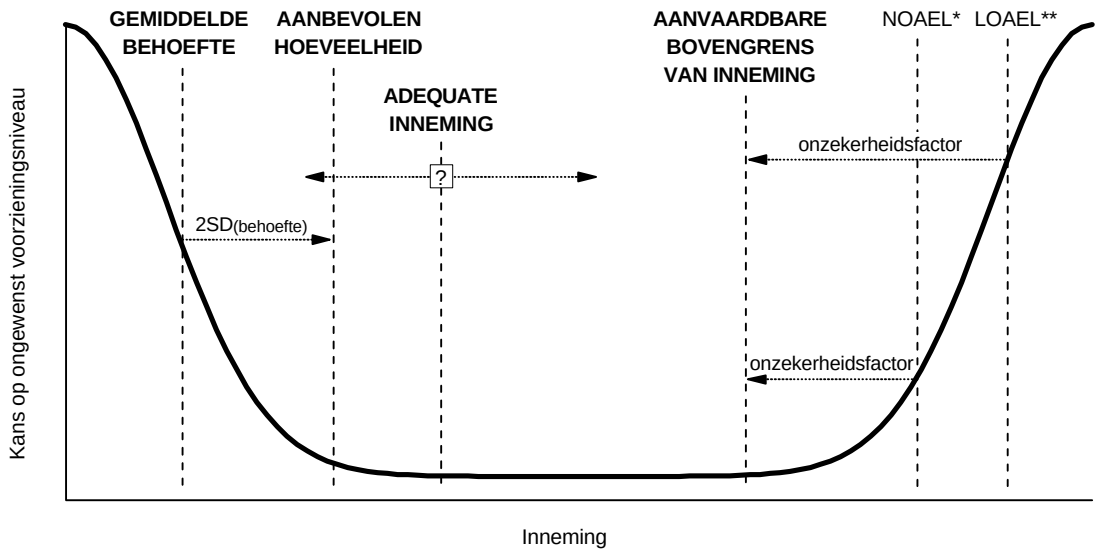
1.2.3 Adequate inneming

Voor veel voedingsstoffen zijn er onvoldoende onderzoeksgegevens om vast te kunnen stellen welk niveau van inneming toereikend is voor niet meer en niet minder dan 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 het laagste niveau van inneming geschat dat toereikend lijkt te zijn voor vrijwel de gehele populatie: de adequate inneming. De adequate inneming zal veelal hoger zijn dan de aanbevolen hoeveelheid (wanneer deze vast te stellen zou zijn geweest).

De praktische betekenis van een adequate inneming komt overeen met die van een aanbevolen hoeveelheid: beide beschrijven het niveau van inneming dat de commissie om gezondheidskundige redenen wenselijk acht. Het terminologische onderscheid heeft betrekking op het verschil in de wijze van afleiding (figuur 1.2) en het daaruit voortvloeiende verschil in de 'hardheid' van de waarde (figuur 1.3).

1.2.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming

Evenals bij andere chemische stoffen kan een hoge inneming van voedingsstoffen ongewenste effecten hebben. De commissie gaat daarom na wat het hoogste niveau van inneming is waarbij, volgens de momenteel beschikbare gegevens, géén schadelijke effecten waargenomen of te verwachten zijn. Deze zogeheten aanvaardbare bovengrens van inneming is altijd hoger dan het wenselijk niveau van inneming (figuur 1.3). De commissie benadrukt dat níet deze bovengrens, maar de aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming het wenselijk niveau van inneming is.



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

Figuur 1.3 Schematisch verband tussen de individuele inneming en de kans dat deze op een ongewenst niveau ligt.

Afleiding van de aanvaardbare bovengrens van inneming

De aanvaardbare bovengrens van inneming wordt gebaseerd op het hoogste niveau van inneming waarvoor bij de mens geen ongewenste effecten zijn geconstateerd (*no observed adverse effect level* of NOAEL), of op het laagste niveau van inneming waarbij bij de mens ongewenste effecten zijn geconstateerd (*lowest observed adverse effect level* of LOAEL; figuur 1.3; IOM97).

In het ideale geval is de aanvaardbare bovengrens van inneming — analoog aan de aanbevolen hoeveelheid — gebaseerd op de statistische verdeling van individuele NOAELs of LOAELs. Dergelijke gedetailleerde gegevens zijn echter bijna nooit beschikbaar. Voor zover ongewenste effecten van een hoge inneming bij mensen beschreven zijn, betreffen deze beschrijvingen observationeel onderzoek bij groepen of bij individuen; interventie-onderzoek naar de toxische effecten van voedingsstoffen bij mensen is ethisch niet acceptabel. Wegens de beperktheid van de informatie over NOAELs en LOAELs wordt bij de afleiding van de aanvaardbare bovengrens van inneming gewerkt met onzekerheidsfactoren (figuur 1.3). Naarmate onderzoeksresultaten over de LOAEL of NOAEL overtuigender zijn, is de onzekerheidsfactor kleiner. Onzekerheidsfactoren voor NOAELs zijn doorgaans lager dan die voor LOAELs. Hoge onzekerheidsfactoren worden gebruikt als de onderzoeksresultaten de effecten van acute in plaats van chroni-

sche belasting beschrijven of als het gaat om een voedingsstof die het lichaam relatief langzaam uitscheidt.

In de meeste gevallen geldt de aanvaardbare bovengrens van inneming voor de totale inneming van een voedingsstof. Daar waar de commissie aanwijzingen kent dat de wijze van inneming (via voedsel of via supplement; bijvoorbeeld calcium en magnesium) of de chemische vorm (bijvoorbeeld foliumzuur) van invloed is, beschrijft zij dit. Ter illustratie: bij suppletie of voedselverrijking met foliumzuur wordt een vorm van dit vitamine gebruikt dat normaal niet in voedingsmiddelen voorkomt. Ongewenste effecten van een hoge inneming van foliumzuur zijn uitsluitend gerapporteerd na het gebruik van supplementen of verrijkte voedingsmiddelen.

Aanvaardbare bovengrens van inneming voor jonge leeftijdsgroepen

De commissie gaat ervan uit dat kinderen tot één jaar, in vergelijking met volwassenen, gevoeliger zijn voor een te hoge inneming. De reden hiervan is dat de organen die een belangrijke rol spelen in het onschadelijk maken van giftige stoffen in het eerste levensjaar nog niet functioneren op het volwassen niveau.

Over de gevoeligheid van kinderen tussen 1 en 19 jaar ontbreken doorgaans de gegevens die nodig zijn om de aanvaardbare bovengrens van inneming af te leiden. De organen die het meest van belang zijn in verband met ontgiftingsfuncties (lever en nieren) werken na het eerste levensjaar min of meer op het volwassen niveau. Om deze reden zal de commissie de aanvaardbare bovengrens van inneming voor kinderen vanaf één jaar veelal gelijkstellen aan die voor volwassenen. Als de commissie aanleiding ziet om de waarde naar rato van het referentiegewicht van de leeftijdsgroep aan te passen, wordt dit in het betreffende hoofdstuk toegelicht.

1.3 Terminologie en definities in andere rapporten over voedingsnormen

De terminologie en definities in het voorliggende advies komen overeen met die van de nieuwe Amerikaanse *Dietary reference values (*IOM97, IOM98). Het onderscheid tussen de aanbevolen hoeveelheid en de adequate inneming (1.2.2 en 1.2.3) impliceert een koerswijziging ten opzichte van het rapport Nederlandse voedingsnormen 1989. Ook zijn enkele wijzigingen in terminologie doorgevoerd. De gemiddelde behoefte is in de voorgaande Nederlandse voedingsnormen aangeduid met de term ‘gemiddelde *minimum*behoefte’ (VR92). De commissie heeft overeenstemming met de terminologie van nieuwe Amerikaanse *Dietary reference values* verkozen boven handhaving van de Nederlandse definities en termen uit 1992.

Tabel 1.1 Vergelijking van de terminologie in het voorliggende advies met die in de Amerikaanse *dietary reference values* en in enkele andere rapporten over voedingsnormen.

Het voorliggende advies	gemiddelde behoefte	aanbevolen hoeveelheid	adequate inneming	aanvaardbare bovengrens van inneming
IOM97, IOM98 (Verenigde Staten)	estimated average requirement	recommended dietary allowance	adequate intake	tolerable upper intake level
VR92 (Nederland)	gemiddelde minimumbehoefte	aanbevolen hoeveelheid en adequate inneming	aanbevolen hoeveelheid en adequate inneming	-
EC92 (Europese Gemeenschap)	gemiddelde behoefte	referentie-opname populatie	aanvaardbare opnameniveaus	-
UK91 (Groot-Brittannië)	estimated average requirement	reference nutrient intake	safe intakes	-
DGE00 (Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk)	-	empfohlene Zufuhr	Schätzwerte	-
NM96 (Scandinavië)	average requirement	recommended intake	recommended intake	upper limit of intake

Internationaal bestaan veel verschillen in de gebruikte terminologie en definities. De Scandinavische voedingsnormen (NM96) maken geen onderscheid tussen ‘aanbevolen’ en ‘adequaat’, maar hanteren voor alle aanbevolen hoeveelheden en adequate innemingen de term ‘recommended intake’. Een onderscheid tussen ‘aanbevolen’ en ‘adequaat’ bestaat wel in de voedingsnormen van de Europese Unie (EC92), die voor Groot Brittannië (UK91) en die voor Duitsland, Zwitserland en Oostenrijk (DGE00), hoewel daar de definities niet geheel overeenkomen met die in het voorliggende advies.

Tabel 1.1 geeft een overzicht van de terminologie in het voorliggende advies, de — hiermee overeenkomstige — terminologie van de nieuwste Amerikaanse *Dietary reference values*, de terminologie in het vorige Nederlandse advies en die in de zojuist genoemde Europese publicaties op dit gebied.

1.4 Methoden voor het vaststellen van de gemiddelde behoefte of de adequate inneming

Ter afleiding van de gemiddelde behoefte of de adequate inneming zijn meerdere methoden beschikbaar. De huidige paragraaf licht deze methoden toe.

1.4.1 Kans op deficiëntieziekten

Het bij mensen opwekken van deficiëntieverschijnselen is ethisch onaanvaardbaar. Daarom zijn gegevens over het niveau van inneming waarbij deficiëntieverschijnselen ont-

staan schaars. De voedingsnormen zijn dan ook meestal níet op dit type gegevens gebaseerd. De commissie gaat ervan uit dat voedingsnormen afgeleid via de overige benaderingen (1.4.2 tot en met 1.4.6) ruim voldoende zijn om deficiëntieverschijnselen te voorkomen.

1.4.2 Kans op chronische ziekte

Voor sommige voedingsstoffen zijn er overtuigende aanwijzingen dat de inneming daarvan 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 zeer waarschijnlijk het ontstaan van die ziekten beïnvloeden. Mede op basis van dergelijke gegevens stelt de commissie de voedingsnormen vast.

Binnen de beschikbare onderzoeksresultaten zijn een vijftal types te onderscheiden (tabel 1.2). De commissie schat de bewijskracht voor het bestaan van een causaal verband in op basis van het type waartoe onderzoeksresultaten behoren (tabel 1.2), de sterkte van het verband, de eenduidigheid van de onderzoeksresultaten (binnen die van hetzelfde type, maar ook tussen die van verschillende typen), en de aan- of afwezigheid van een dosiseffectrelatie.

De commissie acht de resultaten van interventie-onderzoek of prospectief cohortonderzoek het meest betrouwbaar (de eerste twee typen in tabel 1.2), en gebruikt vooral deze bij het afleiden van voedingsnormen gericht op de preventie van chronische ziekte. Resultaten van het derde, vierde en vijfde type (tabel 1.2) hebben vooral ondersteunende waarde. Voor sommige voedingsstoffen of bevolkingsgroepen zijn uitsluitend gegevens van de drie laatstgenoemde typen beschikbaar; in die gevallen baseert de commissie de voedingsnormen níet — mede — op de relatie met chronische ziekte.

Wanneer de voedingsnormen gebaseerd zijn op de kans op chronische ziekte, bepaalt de commissie doorgaans geen aanbevolen hoeveelheid maar een adequate inneming. Dit komt omdat de informatie uit interventie-onderzoek en prospectief cohortonderzoek in het algemeen onvoldoende is om de gemiddelde behoefte te kwantificeren. Interventie-onderzoek beschrijft namelijk doorgaans slechts enkele niveaus van inneming; de conclusies van prospectief onderzoek betreffen meestal gebieden van inneming en niet specifieke niveaus van inneming.

De commissie realiseert zich dat de inneming van een voedingsstof veelal één van de vele factoren is die het ontstaan van een chronische ziekte beïnvloedt; per hoofdstuk in dit advies richt zij zich echter steeds — ceteris paribus — op de invloed van één voedingsstof. Zo is voor calcium de ingang tot de wetenschappelijke gegevens niet 'osteoporose', maar calcium zelf.

Tabel 1.2 Typen onderzoek, in volgorde van afnemende bewijskracht.

interventie-onderzoek bij mensen, met ziekte of sterfte als uitkomstmaat
interventie-onderzoek bij mensen, met intermediaire eindpunten of risicofactoren als uitkomstmaat; prospectief cohortonderzoek
patiëntcontrole-onderzoek; migrantenonderzoek[a]
ecologisch onderzoek[b]; beschrijvingen van individuele patiënten, proefdieronderzoek
in vitro onderzoek

[a] Migrantenonderzoek betreft het vergelijken van ziekten en sterfte tussen 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. Deze zijn niet gebaseerd op waarnemingen bij individuen, maar op populatiegemiddelden.

1.4.3 *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 inneming van een voedingsstof. In dat geval kan men op basis van de relatie tussen de inneming en deze biochemische variabele de gemiddelde behoefte aan, of de adequate inneming van de betreffende voedingsstof schatten. De gemiddelde inneming waarbij de biochemische variabele de drempelwaarde bereikt, is de gemiddelde behoefte. Als onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om dit niveau van inneming te bepalen, wordt vastgesteld boven welk niveau van inneming de biochemische variabele bij vrijwel alle personen een hogere waarde heeft dan de drempelwaarde. Dit niveau van inneming wordt aangeduid met de term adequate inneming.

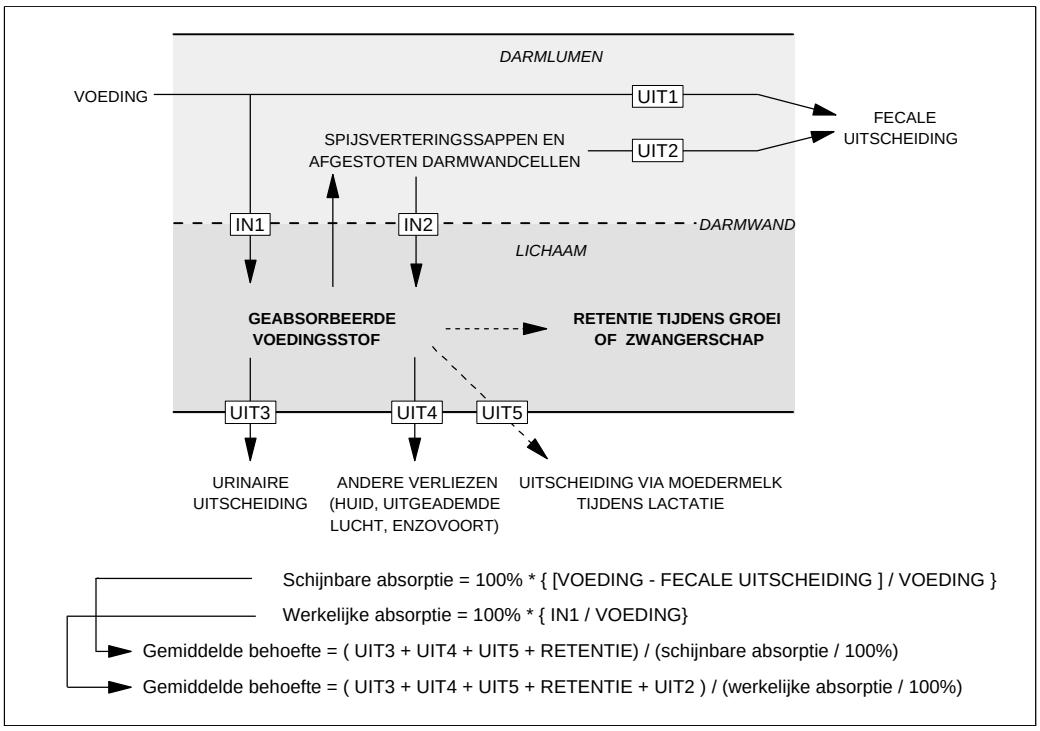
Voor sommige voedingsstoffen zijn er diverse biochemische variabelen die de voedingstoestand kenmerken. Een keuze uit deze variabelen is doorgaans van invloed op het niveau van de resulterende voedingsnormen. De commissie laat zich bij haar keuze onder meer leiden door haar verwachtingen ten aanzien van de gezondheidswinst.

1.4.4 *Factoriële methode*

De factoriële methode behelst het sommeren van de afzonderlijke factoren die de behoefte bepalen (figuur 1.4). 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 inneming en de fecale uitscheiding, gedeeld door de inneming. 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 1.4 Schatting van de gemiddelde behoefte via de factoriële methode.

1.4.5 Gemiddelde inneming

Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden

Voor de leeftijdsgroep tot en met 5 maanden is meestal geen onderzoek naar zowel de inneming als de voedingsstatus gedaan. De commissie gaat ervan uit dat moedermelk voor deze leeftijdsgroep de optimale voeding is. Daarom stelt zij de adequate inneming gelijk

aan de gemiddelde inneming 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 (All91, But84, Hei93) en van de gemiddelde concentratie van de voedingsstoffen in moedermelk.**

Voor sommige — maar niet alle — voedingsstoffen beïnvloedt de inneming van de moeder de samenstelling van de moedermelk. Voor dergelijke voedingsstoffen gebruikt de commissie de concentratie die bereikt wordt bij het gebruikelijke innemingsniveau van lacterende vrouwen in Nederland.

De adequate inneming voor baby's die flesvoeding krijgen is soms hoger dan bij borstvoeding, omdat de biobeschikbaarheid van sommige voedingsstoffen uit flesvoeding lager is dan uit moedermelk. Dit wordt per hoofdstuk besproken.

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, stelt de commissie de adequate inneming voor volwassenen vast op het niveau van de gemiddelde inneming.

1.4.6 Interpolatie

Voor sommige voedingsstoffen ontbreken gegevens over de jongere leeftijdsgroepen. In die gevallen heeft de commissie — na bestudering van de recente Amerikaanse procedure gevolgd bij de voedingsnormen voor B-vitamines (IOM98) — de volgende aanpak gekozen: zij stelt de adequate inneming vast via interpolatie tussen de adequate inneming van zuigelingen tot en met 5 maanden die uitsluitend borstvoeding krijgen, en de aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming voor volwassenen. Daarbij veronderstelt zij 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 inneming wordt dan berekend als:

---

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

** 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).

$$AI = AI_{[0–5\ mnd]} + (LF\ x\ [\ (AI_{[>14\ jaar]}\ of\ AH_{[>14\ jaar]})\ -\ AI_{[0–5\ mnd]}\ ])$$

In deze formule staat 'AI' voor adequate inneming 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.

1.5 Factoren die de behoefte beïnvloeden

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. Indien dergelijke subgroepen duidelijk herkenbaar zijn, wordt hieraan in het hoofdstuk over de betreffende voedingsstof aandacht besteed.

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

Er bestaan ook groepen in de bevolking die een normale behoefte aan voedingsstoffen hebben maar bij wie — ten gevolge van een afwijkend voedingspatroon — een lage inneming 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 betreft het toepassen van de voedingsnormen (1.7.3).

De voedingsnormen hebben betrekking op de behoefte en gevoeligheid van de meerderheid van de Nederlandse bevolking. Per voedingsstof wordt beschreven welke factoren van invloed zijn op de behoefte van een voedingsstof. Bij de afleiding van de voedingsnormen dienen een gemiddeld westers voedingspatroon, een gezonde leefstijl en de meest voorkomende persoonskarakteristieken in ons land als uitgangspunt. Als er echter groepen zijn voor wie de behoefte belangrijk is verhoogd, wordt dit aan de orde gesteld. Zo zijn voor vitamine D per leeftijdsgroep twee adequate innemingen gedefinieerd, waarmee personen mèt en zonder endogene productie van vitamine D worden onderscheiden.

1.5.1 *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.

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 inneming die beschikbaar is voor normale fysiologische functies — voor precursors is dit het omgezet worden in een actieve vorm — of voor opslag (Jac97).

De factoren die van belang zijn voor de biobeschikbaarheid zijn: 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 spelen de voedingsstatus, genetische factoren en darminfecties vaak een rol.

Bioconversie en werkzaamheid van precursors

In de behoefte aan enkele 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 (Cas98). De processen van biobeschikbaarheid en bioconversie worden tezamen aangeduid met de term ‘werkzaamheid’. De commissie beschrijft — waar mogelijk en van toepassing — de biobeschikbaarheid en bioconversie, of de werkzaamheid van precursors.

1.5.2 *Overige factoren*

Naast voedingsfactoren kunnen ook persoonsgebonden factoren, leefstijl- en omgevingsfactoren de behoefte beïnvloeden. Zo hebben de huidkleur en de blootstelling aan zonlicht invloed op de behoefte aan vitamine D, het lichaamsgewicht en lichamelijke activiteit op de energiebehoefte, het rookgedrag op de behoefte aan vitamine C en de infectie-

druk op de vitamine A-behoefte. Ook risicofactoren voor chronische ziekten en genetische factoren kunnen de behoefte beïnvloeden.

1.6 Leeftijdsgroepen en categorieën

De commissie specificeert voedingsnormen naar leeftijd en geslacht, en stelt afzonderlijke voedingsnormen vast voor zwangere en lacterende vrouwen. De commissie heeft bij het vormen van leeftijdscategorieën gekozen voor harmonisatie met de nieuwste Amerikaanse *Dietary reference values* (IOM97, IOM98). De groepsindeling in het voorliggende advies komt daarom niet geheel overeen met de indeling in het rapport Nederlandse voedingsnormen 1989 (VR92).

Tabel 1.3 geeft weer de groepsindeling in het voorliggende advies, en de voor lengte en gewicht gehanteerde referentiewaarden.

Tabel 1.3 Categorie/leeftijdsindeling met referentiegewichten en -lengtes.

leeftijdsgroep / categorie	referentiegewicht, kg		referentielengte, cm	
	J	**K**	**J**	**K**
0 tot en met 5 maanden	6	5,5	61	59
6 tot en met 11 maanden	9	8,5	73	71
1 tot en met 3 jaar	14	13,5	93	92
4 tot en met 8 jaar	24	23,5	123	122
9 tot en met 13 jaar	40	41	152	152
14 tot en met 18 jaar	65	59	178	169
19 tot en met 30 jaar	75	64	182	168
31 tot en met 50 jaar	72	62	179	166
51 tot en met 70 jaar	74	64	176	163
71 jaar en ouder	74	63	172	159
zwangere vrouwen	-	68	-	167
lacterende vrouwen	-	64	-	167

1.6.1 Leeftijdsgroepen tot en met 18 jaar

De referentiewaarden voor lengte en gewicht voor de leeftijdsgroepen tot en met 18 jaar (tabel 1.3) en voor lengte- en gewichtsgroei in deze groepen (tabel 1.4) zijn ontleend aan de uitkomsten van een grootschalig groeionderzoek. Dit onderzoek betrof een voor Nederland representatieve steekproef van 14 500 Nederlandse individuen van 2 weken tot en met 21 jaar oud (Fre98, Fre00a, Fre00b, TNO98).

In de eerste zes levensmaanden is de groeisnelheid erg hoog. Hoewel de consumptie van moedermelk en flesvoeding in absolute termen toeneemt, blijft de inneming per kilo-

gram lichaamsgewicht min of meer constant. Daarom worden de voedingsnormen voor deze leeftijdsgroep — in tegenstelling tot die voor de overige groepen — weergegeven per kilogram lichaamsgewicht per dag.

Tabel 1.4 Gemiddelde gewichts- en lengtegroei voor de leeftijdsgroepen tot en met 18 jaar.

leeftijdsgroep / categorie	gewichtsgroei, g/dag		lengtegroei, mm/dag	
	J	**K**	**J**	**K**
0 tot en met 5 maanden[a]	23,6	21,7	0,9	0,84
6 tot en met 11 maanden	12,8	12,1	0,47	0,48
1 tot en met 3 jaar	6,6	6,7	0,27	0,27
4 tot en met 8 jaar	7,3	7,7	0,18	0,18
9 tot en met 13 jaar	12,1	11,9	0,16	0,15
14 tot en met 18 jaar	10,5	5,2	0,08	0,03

[a] Gegevens over de eerste twee levensweken zijn niet beschikbaar.

1.6.2 Leeftijdsgroepen vanaf 19 jaar

De gemiddelde lengtes voor de leeftijdsgroepen 19 tot en met 30 jaar en 31 tot en met 50 jaar zijn gebaseerd op gegevens verzameld in de periode 1993-1997, bij representatieve steekproeven van respectievelijk 3 984 en 12 179 personen uit de bevolking van Amsterdam, Doetinchem en Maastricht (Smi94). Voor de leeftijdsgroepen 51 tot en met 70 jaar en >70 jaar zijn deze waarden gebaseerd op representatieve steekproeven van respectievelijk 3 899 en 3 023 personen uit Rotterdam (Hof95). Bij ouderen is de referentielengte lager dan bij jongeren; dit is grotendeels toe te schrijven aan een cohorteffect. Daarnaast is er een leeftijdseffect: op hogere leeftijd neemt de lichaamslengte met naar schatting 1 à 2 cm per decennium af (Dey99, WHO95a).

De referentiewaarden voor het lichaamsgewicht in de leeftijdsgroepen ouder dan 18 jaar zijn berekend op basis van de gemiddelde lengte en een wenselijke Quetelet Index. De Quetelet Index is het gewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters. De commissie stelt de wenselijke Quetelet Index voor 18- tot en met 50- jarigen op 22,5 kg/m^2; voor 51- tot en met 70-jarigen op 24 kg/m^2 en voor personen van 71 jaar en ouder op 25,0 kg/m^2 (Tro96, WHO95b).

1.7 Toepassingen

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 inneming van mensen bij wie een slechte voedingsstatus is aangetoond
- het opstellen van de zogeheten Richtlijnen Goede Voeding.

Tabel 1.5 Overzicht van toepassingen en bijpassende types voedingsnorm

toepassing	type voedingsnorm		
	gemiddelde behoefte en variatie van de behoefte	aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming	aanvaardbare bovengrens van inneming
programmeren van voeding voor gezonde groepen		+	+
opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde personen		+ [a]	+
beoordelen van consumptiecijfers van gezonde groepen	+		+
evalueren van de inneming 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.

Zoals uiteengezet in 1.2, is de term ‘voedingsnormen’ een verzamelnaam voor verschillende referentiewaarden voor energie en voedingsstoffen. De aanbevolen hoeveelheden hebben dezelfde praktische betekenis als de adequate innemingen: beide reflecteren het niveau van inneming dat om gezondheidskundige redenen wenselijk is. Voor het beoordelen van consumptiecijfers van gezonde groepen moet de gemiddelde behoefte worden gebruikt, en niet de aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming. De aanvaardbare bovengrens van inneming wordt voor alle hier beschreven toepassingen geschikt geacht. Tabel 1.5 en het vervolg van deze paragraaf beschrijven welk type voedingsnorm voor welke toepassing geschikt is.

1.7.1 Programmeren van de voedselvoorziening voor gezonde groepen

Voor het programmeren van de voedselvoorziening voor gezonde groepen dienen de aanbevolen hoeveelheden en adequate innemingen 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 innemingen voor de verschillende voedingsstoffen bevat, zal deze in de behoefte van vrijwel alle individuen

voorzien. De aanbevolen hoeveelheden voor energie vormen daarbij een uitzondering, omdat de energie-inneming afgestemd dient te zijn op de individuele behoefte (zie 1.2.2).

1.7.2 *Opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde individuen*

Ook voor het opstellen van voedingsrichtlijnen voor gezonde individuen worden de aanbevolen hoeveelheden en adequate innemingen gebruikt. Bij gebruik op individueel niveau kunnen de voedingsrichtlijnen — indien van toepassing — worden toegesneden op voedings- en andere factoren die de behoefte beïnvloeden (1.5).

1.7.3 *Beoordelen van consumptiecijfers van gezonde groepen*

Wanneer men van een groep het gemiddelde èn de variatie van zowel de inneming als de behoefte kent, is het mogelijk het percentage personen met een ontoereikende inneming te schatten (zie 1.5.3 in VR92). Bijlage C geeft, gebaseerd op de Voedselconsumptiepeiling, schattingen van de inneming — in Nederland — van een aantal in het voorliggende advies behandelde voedingsstoffen (Hul98). 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 1.7.4).

Het is niet mogelijk om met — alleen — aanbevolen hoeveelheden of adequate innemingen het percentage personen met een ontoereikende inneming te schatten. In die gevallen waar de commissie een aanbevolen hoeveelheid afleidt zijn echter ook schattingen van de gemiddelde behoefte en de variatie daarin beschikbaar (zie 1.2.2); op basis daarvan kan men wel het percentage met ontoereikende inneming schatten.

Waar de commissie een adequate inneming afleidt is de gemiddelde behoefte per definitie niet bekend (zie 1.2.3); dan is slechts een globale beoordeling van consumptiecijfers mogelijk. Een voorbeeld hiervan is de situatie waarin de gemiddelde inneming gelijk is aan de adequate inneming. De helft van zo'n groep heeft een inneming lager dan de adequate inneming, maar bij slechts een — onbekend — deel van deze helft zal die inneming ontoereikend zijn.

1.7.4 *Evaluatie van de inneming van mensen bij wie een slechte voedingsstatus is aangetoond*

Soms suggereert het niveau van een biochemische parameter dat iemand een tekort aan een bepaalde voedingsstof heeft. Door zijn of haar inneming te vergelijken met de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid (of de adequate inneming), kan men inschatten of hieraan een te lage inneming ten grondslag ligt. Daarbij geldt: hoe verder de inneming

onder de gemiddelde behoefte, aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming ligt, hoe groter de kans dat deze ontoereikend is (figuur 1.3).

Zonder individuele informatie over parameters voor de voedingstoestand, geven voedingsnormen onvoldoende informatie om consumptiecijfers van individuen te beoordelen. Als de inneming van een persoon lager is dan de aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming bestaat er een kans dat zijn of haar behoefte niet gedekt is (figuur 1.3). Statusparameters zijn dan nodig om na te gaan of de inneming al dan niet toereikend is.

1.7.5 Opstellen van Richtlijnen Goede Voeding

De Voedingsraad beschreef in 1986 de — ten behoeve van de preventie van zowel deficiëntie- als chronische ziekten — wenselijke veranderingen in het voedingspatroon in Nederland; de zogeheten Richtlijnen goede voeding (VR86). Deze Richtlijnen zijn gebaseerd op vergelijking van voedingsnormen met Nederlandse gegevens over voedselconsumptie en voedingstoestand.

Het vorige Nederlandse advies over voedingsnormen was vooral gericht op de preventie van deficiëntieziekten (VR92). Het voorliggende advies is gericht op de preventie van zowel deficiëntie- als chronische ziekten, maar bevat geen beschrijving van gewenste veranderingen in het huidige Nederlandse voedingspatroon.

1.7.6 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 (Tam97).

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 hiervoor, en dus niet op de Nederlandse voedingsnormen. Momenteel is een Warenwetbesluit van 20 april 1993 van kracht, welk een Europese richtlijn van 24 september 1990 hanteert.

1.8 Opzet van dit advies

Aan elke te bespreken voedingsstof is één hoofdstuk gewijd, met de volgende opbouw:

- Een inleidende paragraaf beschrijft naamgeving, eigenschappen, fysiologische betekenis en deficiëntieverschijnselen.
- De tweede paragraaf betreft factoren die de behoefte beïnvloeden.
- De derde paragraaf verschaft uitleg over het schatten van de behoefte. Tevens beschrijft deze — per categorie van de bevolking — de beschikbare wetenschappelijke informatie op basis waarvan de commissie de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid of de adequate inneming afleidt.
- De vierde paragraaf betreft aanvaardbare bovengrenzen van inneming.
- De vijfde paragraaf bevat een globale vergelijking van de voorliggende voedingsnormen met de vorige Nederlandse, en met die in andere landen.

Literatuur

All91 Allen JC, Keller RP, Archer P, e.a. Studies in human lactation: milk composition and daily secretion rates of macronutrients in the first year of lactation. Am J Clin Nutr 1991; 54: 69-80.

Bla96 Black AE, Coward WA, Cole TJ, e.a. Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements. Eur J Clin Nutr 1996; 50: 72-92.

Bra98 Bratteby L-E, Sandhagen B, Enghardt H, e.a. Total energy expenditure and physical activity as assessed by the doubly labeled water method in Swedish adolescents in whom energy intake was underestimated by 7-d diet records. Am J Clin Nutr 1998; 67: 905-11.

Bru98 de Bruin NC, Degenhart HJ, Gàl SG, e.a. Energy utilization and growth in breast-fed and formula-fed infants measured prospectively during the first year of life. Am J Clin Nutr 1998; 67: 885-96.

But84 Butte NF, Garza C, O'Brian Smith E, e.a. Human milk intake and growth in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 1984; 104: 187-95.

Cas98 Castenmiller JJM, West CE. Bioavailability and bioconversion of carotenoids. Ann Rev Nutr 1998; 18: 19-38.

Dav97 Davies PSW, Wells JCK, Hinds A, e.a. Total energy expenditure in 9 month and 12 month infants. Eur J Clin Nutr 1997; 51: 249-52.

Dew96 Dewey KG, Beaton G, Fjeld C, e.a. Protein requirements of infants and children. Eur J Clin Nutr 1996; 50: S119-50.

Dey99 Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, e.a. Height and body weight in the elderly. I. A 25-year longitudinal study of a population aged 70 to 95 years. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 905-14.

DGE00 Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. (1e druk). Frankfurt am Main: Umschau/Braus, 2000.

EC92 Europese Commissie. Voedings- en energie-opnames voor de Europese gemeenschap. Verslagen van het Wetenschappelijk Comité voor Menselijke Voeding (31ste reeks). Luxemburg: EG, 1992.

FAO85 FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. WHO Techn Rep Series 724. Geneva: WHO, 1985.

Fre98 Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJF, e.a. Nederlandse groeidiagrammen 1997 in historisch perspectief. In : Wit JM, red. De Vierde Landelijke Groeistudie 1997. Presentatie nieuwe groeidiagrammen. Bureau Boerhaave Commissie. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1998: 1-14.

Fre00a Fredriks AM, van Buuren S, Wit JM, e.a. Body index measurement in 1996-7 compared with 1980. Arch Dis Childhood 2000; 82: 107-12.

Fre00b Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJF, e.a. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. Pediatric Res 2000; in druk.

Gol52 Goldsmith GA, Sarett HP, Register UD, e.a. Studies on niacin requirement in man. I. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. J Clin Invest 1952; 31: 533-42.

Gol55 Goldsmith GA, Rosenthal HL, Gibbens J, e.a. Studies on niacin requirement in man. II. Requirement on wheat and corn diets low in tryptophan. J Nutr 1955; 56: 371-86.

Hei93 Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, e.a. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING study. Am J Cin Nutr 1993; 58: 152-61.

Hof95 Hofman A, Boerlage PA, Bots ML, e.a. Prevalentie van chronische ziekten bij ouderen; het ERGO-onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd 1995; 139: 1975-8.

Hor56 Horwitt MK, Harvey CC, Rothwell WS, e.a. Tryptophan-niacin relationships in man: studies with diets deficient in riboflavin and niacin, together with observations in the excretion of nitrogen and niacin metabolites. J Nutr 1956; 60: 1-43.

Hul98 Hulshof KFAM, Kistemaker C, Bouma M. De inname van energie en voedingsstoffen door de Nederlandse bevolkingsgroepen - Voedselconsumptiepeiling 1997-1998. Tabel 3 en 4. TNO-rapport V98.805, Zeist, 1998.

IOM97 Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington: National Academy Press, 1997.

IOM98 Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B_6, folate, vitamin B_{12}, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: National Academy Press, 1998.

Jac89 Jacob RA, Swendseid ME, McKee RW, e.a. Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: urinary and blood levels of niacin metabolites. J Nutr 1989; 119: 591-8.

Jac97 Jackson MJ. The assessment of the bioavailability of micronutrients. Eur J Clin Nutr 1997; 51 (suppl. 1): S1-2.

Kal79 Kallner A, Hartmann D, Hornig D. Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. Am J Clin Nutr 1979; 32: 530-9.

NM96 Nordiska Ministerrådet. Nordiska näringsrekommendationer 1996. Köpenhamn: Nordiska Ministerradet, 1996.

Sau74 Sauberlich HE, Skala JH, Dowdy RP. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Cleveland, OH: CRC Press, Inc., 1974.

Smi94 Smit HA, Verschuren WMM, Bueno de Mesquita HB, e.a. Monitoring van risicofactoren en gezondheid in Nederland (MORGEN-project): Doelstellingen en werkwijze. Bilthoven: RIVM, 1994; (RIVM-rapport nummer 263 200 001).

Tam97 Taminiau JAJM, de Meer K, Hofman Z. Bepaling van de voedingsbehoeften. In: Taminiau JAJM, de Meer K, Kneepkens CMF, e.a. Werkboek enterale voeding bij kinderen. Amsterdam: VU Boekhandel / Uitgeverij bv, 1997.

TNO98 TNO/LUMC. Groeidiagrammen van de vierde landelijke groeistudie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.

Tro96 Troiano RP, e.a. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. Int J Obesity Relat Metab Disord, 1995, in druk.

UK91 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 aspects of food policy. London: HMSO, 1991.

VR86 Voedingsraad. Richtlijnen goede voeding. 's-Gravenhage: Voedingsraad, 1986.

VR92 Voedingsraad. Nederlandse voedingsnormen 1989 (2e druk). Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1992.

VR95 Voedingsraad. Voeding van de oudere mens. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1995.

WHO95a WHO Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995: (WHO Technical Report Series 854): Hfdst 9.

WHO95b WHO Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995; (WHO Technical Report Series 854): Hfdst 7.

2.1 Inleiding *41*
2.1.1 Fysiologische betekenis *41*
2.1.2 Deficiëntieverschijnselen *42*
2.1.3 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten *42*

2.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden *42*
2.2.1 Voedingsfactoren *42*
2.2.2 Overige factoren *46*

2.3 Adequate innemingen *47*
2.3.1 Afleidingsmethoden *47*
2.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden *52*
2.3.3 Leeftijdsgroep 6 tot en met 11 maanden *54*
2.3.4 Leeftijdsgroep 1 tot en met 3 jaar *54*
2.3.5 Leeftijdsgroep 4 tot en met 8 jaar *55*
2.3.6 Leeftijdsgroep 9 tot en met 18 jaar *56*
2.3.7 Leeftijdsgroep 19 tot en met 30 jaar *58*
2.3.8 Leeftijdsgroep 31 tot en met 50 jaar *59*
2.3.9 Leeftijdsgroep 51 tot en met 70 jaar *61*
2.3.10 Leeftijdsgroep 71 jaar en ouder *63*
2.3.11 Zwangerschap *65*
2.3.12 Lactatie *65*

2.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming *66*
2.4.1 Verschijnselen bij te hoge inneming *66*
2.4.2 Afleiding van de aanvaardbare bovengrens van inneming *68*

2.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen *69*

Hoofdstuk **2**

Calcium

Calcium

2.1 Inleiding

2.1.1 Fysiologische betekenis

Het lichaam van een volwassen man bevat ongeveer 1,2 kg calcium, dat van een vrouw ongeveer 1,0 kg. Daarvan zit 99% in het skelet en het gebit, hoofdzakelijk in de vorm van — het slecht in water oplosbare — hydroxyapatiet ($Ca_{10}(PO4)_6(OH)_2$). De rest bevindt zich in het bloed en andere extracellulaire lichaamsvloeistoffen. Daar spelen calciumionen een rol in onder meer de bloedstolling, de overdracht van zenuwprikkels, het samentrekken van spieren, de activering van enzymen, de afscheiding en activering van hormonen, en de groei en ontwikkeling van cellen (Avi80).

Het lichaam voorziet in de behoefte aan calcium door dit op te nemen uit het voedsel. Een deel van het calcium in de voeding diffundeert tussen de cellen van de darmwand door naar aangrenzende bloedvaten, welke het calcium opnemen (passieve absorptie). De darmcellen zelf nemen ook calcium op en geven het af aan aangrenzende bloedvaten. Deze actieve vorm van absorptie is afhankelijk van de vitamine D-metaboliet calcitriol ofwel 1,25dihydroxyvitamine D, en speelt vooral een rol bij een lage inneming van calcium. De precursor van calcitriol is calcidiol ofwel 25hydroxyvitamine D; deze wordt gevormd uit in de huid geproduceerd en uit voedsel opgenomen vitamine D.

Een verlaging van de calciuminneming leidt in eerste instantie tot een daling van de calciumspiegel in het serum. Dit stimuleert de afgifte van parathormoon en de omzetting van calcidiol in calcitriol. Daardoor nemen de calciumabsorptie in de darm en de calci-

umresorptie uit het skelet toe, en vermindert de calciumuitscheiding via de urine. Dit brengt het calciumgehalte in het bloed weer op het normale niveau, nodig voor de essentiële biochemische functies van het mineraal. Genoemde botresorptie is echter, wanneer deze langere tijd aanhoudt, een bedreiging voor het skelet (Hea00a).

Het lichaam verliest calcium via de urine, de ontlasting en de huid; lacterende vrouwen scheiden tevens calcium uit via de moedermelk. De ontlasting bevat, naast niet geabsorbeerd calcium uit de voeding, calcium uit spijsverteringssappen en uit afgestoten slijmvliescellen; de zogeheten endogeenfecale uitscheiding (figuur 1.4). Tijdens groei en zwangerschap is de hoeveelheid calcium die het lichaam opneemt groter dan de calciumverliezen; er is dan sprake van calciumretentie.

2.1.2 Deficiëntieverschijnselen.

Omdat bij zuigelingen een te lage inneming van calcium een te lage calciumspiegel in het serum veroorzaakt, kan spierkramp ofwel tetanie het gevolg zijn. Bij volwassenen zijn acute verschijnselen van calciumdeficiëntie zeldzaam (Koo77, Mal70, Pet79).

2.1.3 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten

De calciuminneming is één van de factoren die van invloed is op de ontwikkeling en de handhaving van het skelet (Hea00b), en daardoor op het ontstaan van osteoporose en botfracturen; paragraaf 2.3 beschrijft de aanwijzingen daarvoor. Tevens lijkt bij een hoge calciuminneming de bloeddruk (All96, McC99), en mogelijk ook de kans op het ontstaan van kanker in de dikke darm lager te zijn (Bar99, Hol99). De commissie meent dat het belang van de invloed op het ontstaan van osteoporose en fracturen het grootst is, en baseert haar aanbevelingen voornamelijk hierop. Het is echter waarschijnlijk dat met de aldus vast te stellen aanbevelingen tevens genoemde — gunstige —effecten op de bloeddruk en op het ontstaan van kanker aan de dikke darm op zullen treden (Hol99, McC99).

2.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden

2.2.1 Voedingsfactoren

De biobeschikbaarheid van calcium is grotendeels afhankelijk van het absorptiepercentage. De volgende voedingsfactoren beïnvloeden dit percentage, en daardoor mogelijk ook de behoefte.

Calcium

Eén van de factoren die het absorptiepercentage van calcium beïnvloeden is de calciuminneming zelf; bij hogere innemingen is het percentage lager (Abr97, Eas89, Ens00, Hea75, Hea86, Hea89, Hea90).

Vitamine D

De vitamine D status van het lichaam, welke mede afhankelijk is van de vitamine D-inneming, beïnvloedt de actieve calciumabsorptie (2.1.1). Bij een calciuminneming van meer dan 1,5 g/dag is de actieve calciumabsorptie minder dan 20% van de totale absorptie (Lip96), terwijl deze bij een lage inneming 60 à 70% van het totaal kan bedragen (Hea89). Het lichaam kan zich dus, door het verhogen van de actieve absorptie van calcium onder invloed van vitamine D, tot op zekere hoogte aanpassen aan een calciumarme voeding (Lip96, Pri97). De commissie wijst erop dat de in dit advies vastgestelde adequate calciuminnemingen gelden voor mensen met een adequate vitamine D-status.

Voedingsvezel, fytaat, oxalaat en polyfosfaat

In de darm kan calcium met voedingsvezel, fytaat, oxalaat en polyfosfaat complexen vormen die niet oplosbaar zijn in water en daardoor niet geabsorbeerd worden (IOM97, Kno91). De commissie acht de op dit moment beschikbare gegevens ontoereikend om te concluderen dat genoemde stoffen in de Nederlandse situatie de calciumbehoefte substantieel verhogen.

Lactose, lactulose en inuline

Sommige koolhydraten, waaronder lactose, lactulose en inuline, bereiken geheel of gedeeltelijk intact het onderste deel van de dunne darm en de dikke darm. Zij verhogen de doorlaatbaarheid van het darmslijmvlies en daardoor de passieve calciumabsorptie (Zie83). In de dikke darm speelt mogelijk een door fermentatie verlaagde zuurgraad een rol. Daardoor neemt de hoeveelheid opgelost calcium toe, en dientengevolge de passieve absorptie (Heu98a). De commissie vindt de beschikbare aanwijzingen ontoereikend voor de conclusie dat genoemde stoffen de calciumbehoefte substantieel verlagen.

De volgende factoren beïnvloeden de uitscheiding van calcium via de urine, en daardoor mogelijk ook de behoefte aan calcium.

Eiwit en fosfaat

Eiwit in de voeding stimuleert de calciumuitscheiding via de urine. Er zijn uiteenlopende schattingen van de mate waarin verhoging van de eiwitconsumptie, bij gelijkblijvende inneming van andere voedingsstoffen, de behoefte aan calcium doet toenemen. Bij innemingen tot, respectievelijk hoger dan ongeveer 100 gram eiwit per dag, is de geschatte toename van de calciumbehoefte — per 10 g eiwit per dag extra — 0,045 g/dag (Wea99, Zem88) respectievelijk 0,025 g/dag (Ker98).

Deze cijfers zijn niet zonder meer toepasbaar. Wanneer de inneming van eiwit verandert, verandert in de praktijk namelijk ook die van andere voedingsstoffen. Zo zijn veel eiwitrijke producten ook rijk aan fosfaat. Fosfaat verhoogt de tubulaire reabsorptie van calcium in de nieren, en vermindert daardoor het effect van eiwit op de calciumbehoefte (Zem88). Omdat eiwit zelf ook een belangrijke component van botweefsel is, heeft het mogelijk ook een gunstige invloed op botweefsel (Mun99).

Observationele onderzoeken laten uiteenlopende resultaten zien. Sommige onderzoekers vonden bij ouderen geen verband tussen de eiwitconsumptie en het fractuurrisico (Fes96), terwijl anderen een verlaagd fractuurrisico vonden bij hogere eiwitconsumptie (Mun99). Bij jonge vrouwen was een hoge eiwitconsumptie juist ongunstig: de toename van de botmassa was namelijk relatief gering bij een hoge eiwitconsumptie (Rec92).

De commissie wijst erop dat zij de adequate innemingen voornamelijk baseert op onderzoek uitgevoerd in westerse landen. Ten gevolge van de in die landen gemiddeld hoge consumptie van eiwit en fosfaat, heeft zij aldus feitelijk rekening gehouden met een mogelijke invloed daarvan op de calciumbehoefte (zie ook 1.5). Volledigheidshalve zij nog opgemerkt dat bij zuigelingen tot zes maanden de verhouding tussen de inneming van calcium en die van fosfor van speciaal belang is (zie 2.3.1).

Natrium

Natrium, waarvan in Nederland mannen en vrouwen gemiddeld respectievelijk 4 en 3 gram per dag innemen (INT88), verhoogt de calciumuitscheiding in de urine (Cas85, Mat94a, Nor93, O'Br96a). Per gram natrium in de dagelijkse voeding bedraagt die uitscheiding naar schatting 0,020 à 0,025 gram (Nor93, Sho88, Zar89); andere onderzoekers rapporteren 0,010 g/dag (Cas85). Het effect — per gram natrium — lijkt af te hangen van het niveau van inneming (Daw96, Zar89). Resorptie — en dus verlies — van botmassa van 0,5 à 1% per jaar kan genoemde calciumuitscheiding compenseren (Wea99, Zar89). Voor het via de voeding compenseren van dit verlies is, bij een absorptie van 40%, per gram natriuminneming een extra calciuminneming tot 0,04 g/dag nodig. In een longitudinaal onderzoek bij vrouwen na de menopauze bleek dan ook een verband te bestaan tussen de natriuminneming en de snelheid van botverlies. Het van 2,0 tot 1,0

g/dag halveren van de natriuminneming had hetzelfde effect op de snelheid van botverlies als het van 0,9 tot 1,7 g/dag verdubbelen van de calciuminneming (Dev95).

Zoals hiervoor beschreven, bepalen verschillen in natriumconsumptie mede de variatie in calciumbehoefte. Met de variatie in de behoefte houdt de commissie al rekening bij het vaststellen van de adequate inneming. Zij acht het daarom niet nodig dat mensen met een hoge natriumconsumptie streven naar een inneming hoger dan de in dit advies gestelde adequate innemingen.

Alcohol

Alcohol stimuleert de productie van cortisol. Dit hormoon remt zowel de actieve calciumabsorptie in de darm als de tubulaire reabsorptie van calcium in de nieren; beide effecten zijn ongunstig voor de calciumbalans (Lem79). Mogelijk hebben om deze reden relatief veel alcoholisten osteoporose of verwante aandoeningen (Spe82). Hierbij kunnen ook met alcoholisme gepaard gaande ziekten van lever en pancreas en een inadequate vitamine-D status een rol spelen. Anderzijds blijkt matig gebruik van alcohol geen verband te vertonen met het fractuurrisico (Cum94, Hoi99), of samen te gaan met een iets verhoogde botdichtheid (Gan00).

Cafeïne

Cafeïne stimuleert de calciumuitscheiding in de urine (Hea82a) en — mogelijk daardoor — de snelheid van botverlies bij vrouwen na de menopauze (Har94). Dit laatste lijkt vooral aan de orde te zijn bij calciuminnemingen lager dan 0,8 g/dag (Har94), maar niet bij hogere innemingen (Llo97). In een dubbelblind gerandomiseerd experiment had cafeïne echter geen significant effect op de calciumbalans (Bar90). In observationeel onderzoek kwam evenmin een relatie tussen het gebruik van cafeïne en het fractuurrisico naar voren (Cum94).

Al met al lijkt matig gebruik van cafeïne een verwaarloosbaar effect op de calciumbalans en op het skelet te hebben; zelfs bij overmatig gebruik van cafeïne zijn ten hoogste geringe effecten te verwachten (Wea99). De commissie betrekt het gebruik van cafeïne dan ook niet bij het vaststellen van adequate calciuminnemingen.

2.2.2 Overige factoren

Lichamelijke activiteit

Bij geringe lichamelijke activiteit — evenals in omstandigheden van gewichtloosheid — is het absorptiepercentage van calcium laag. De botresorptie en de calciumuitscheiding

in de urine zijn dan juist verhoogd, zodat de calciumbalans negatief uitvalt. Waarschijnlijk heeft regelmatige lichamelijke inspanning een gunstig effect op de balans (Hea82b). In overeenstemming hiermee is dat lichamelijke activiteit, zowel bij jongeren als bij ouderen, de botdichtheid lijkt te verhogen (GR98). Ook hier geldt dat met variatie in behoefte ten gevolge van verschillen in lichamelijke activiteit rekening is gehouden bij het vaststellen van de adequate innemingen.

Leeftijd, zwangerschap en lactatie

Tijdens groei (Mat91), zwangerschap en lactatie (All82) is de endogene behoefte aan calcium hoog. Het lichaam kan in die gevallen tot op zekere hoogte in de behoefte voorzien door de actieve calciumabsorptie — onder invloed van vitamine D — te verhogen (Sch92). Anderzijds is bij ouderen het absorptiepercentage juist verlaagd (Avi65, Ebe94, Ens00, Hea89, Hea95, Ire73, Kin97, Rec88). Paragraaf 2.3 beschrijft de adequate innemingen voor de verschillende leeftijds- en andere groepen.

Geslacht

Bij mannen en vrouwen is — blijkens balansonderzoek — het verband tussen calciuminneming en -balans overeenkomstig (Has90).

Etnische achtergrond

De calciumabsorptie lijkt te verschillen tussen etnische groepen. Onderzoeksresultaten bij Chinese kinderen en volwassenen suggereren namelijk absorptiepercentages van 55 tot 71% (Kun98, Lee94a), aanzienlijk hoger dan bij mensen van het Kaukasische ras. Dit kan het gevolg zijn van genetische verschillen, maar ook van verschillen in calciuminneming of andere omstandigheden.

2.3 Adequate innemingen

2.3.1 Afleidingsmethoden

Specifieke definitie van de adequate inneming van calcium

Op 25-tot 30-jarige leeftijd is de botmassa maximaal; dit is de zogeheten piekbotmassa. Daarna neemt de botmassa gestaag af. Hoe lang het duurt totdat de botmassa een kritieke waarde bereikt waaronder het fractuurrisico aanzienlijk toeneemt, is afhankelijk van

de piekbotmassa en van de snelheid waarmee de botmassa na het bereiken van de piekbotmassa afneemt (Cha92, Cum95, Cum97a, Daw97, Lip96, San85).

De piekbotmassa is voor 60 tot 80% genetisch bepaald (Bry99); de calciuminneming is één van de andere factoren die de piekbotmassa beïnvloedt. Wanneer deze niet adequaat is, blijft de piekbotmassa achter bij hetgeen op basis van de genetische constitutie haalbaar is. In paragraaf 1.2 is het begrip ‘adequate inneming’ toegelicht. Voor calcium hanteert de commissie de volgende concrete invulling daarvan: Bij kinderen en volwassenen tot 30 jaar is de inneming adequaat wanneer — verder — verhogen daarvan de botmassa niet doet toenemen. Evenals het niveau van de piekbotmassa, is de snelheid van botverlies na het dertigste levensjaar voor een deel genetisch bepaald. Voor de leeftijdsgroepen ouder dan 30 jaar spreekt de commissie van een adequate calciuminneming als verdere verhoging ervan geen invloed heeft op de snelheid van botverlies of op het fractuurrisico.

Specifieke methoden ter vaststelling van de adequate inneming

Er zijn diverse types onderzoek waarvan de resultaten zich lenen voor het vaststellen van de adequate calciuminneming (zie ook 1.4). Het meest klassiek is onderzoek gericht op het vaststellen van het niveau van inneming dat nodig is om enerzijds de inneming en anderzijds de uitscheiding van calcium met elkaar in balans te laten zijn. Een negatieve balans is ongewenst; in dat geval wordt namelijk meer calcium aan het lichaam — hoofdzakelijk aan het skelet — onttrokken dan het lichaam — en uiteindelijk het skelet — opneemt. Voorts moeten tijdens groei en zwangerschap niet alleen de calciumverliezen worden gecompenseerd, maar moet ook in het voor de opbouw van het skelet benodigde calcium worden voorzien.

De belangrijkste routes waarlangs het lichaam calcium verliest zijn — zoals gezegd — die via de ontlasting, de urine en de huid. Door deze verliezen te schatten en te combineren met een schatting van het intestinale absorptiepercentage van calcium, verkrijgt men een schatting van de calciuminneming die nodig is om genoemde verliezen te compenseren. Bij groei, zwangerschap en lactatie moet rekening worden gehouden met een dientengevolge verhoogde behoefte. Omdat deze aanpak is gebaseerd op de verschillende factoren die de calciumbehoefte bepalen, spreekt men van de *factoriële methode* (1.4.4).

In het voorgaande heeft de retentie een gegeven, vaste waarde. Tot een bepaald niveau van inneming hangt de retentie echter af van de inneming. Van calciumretentie is sprake als de calciumbalans positief is; 'balansonderzoek' behelst het vaststellen van het niveau tot welk het verhogen van de calciuminneming resulteert in een positievere (of minder negatieve) calciumbalans. Omdat het lichaam alleen in het skelet een substantiële hoeveelheid calcium kan opslaan, impliceert een positievere balans een grotere toename

van de botmassa. In analogie hiermee wijst een minder negatieve balans op middelbare leeftijd en bij ouderen op een minder snelle vermindering van de botmassa.

In het zojuist beschreven onderzoek manipuleren onderzoekers de calciuminneming. Observationeel onderzoek naar de relatie tussen de calciuminneming en -balans is echter ook mogelijk. Bij een groep proefpersonen wordt dan zowel de gebruikelijke inneming als de balans geschat, en nagegaan tot welk niveau de inneming samenhangt met de balans. Ook de relatie tussen de calciuminneming en de botdichtheid of het fractuurrisico is onderwerp van zowel interventie- als observationeel onderzoek.

De commissie heeft de adequate innemingen primair vastgesteld volgens de factoriële methode, en is vervolgens nagegaan of andere onderzoeksresultaten aanleiding gaven hiervan af te wijken.

De commissie acht voorts de volgende kanttekeningen en toelichtingen van belang:

Calciumverliezen

Van de calciumverliezen bij volwassenen zijn, meer dan bij kinderen, redelijk veel schattingen beschikbaar. Daarom extrapoleert de commissie gegevens over volwassenen naar kinderen. Zij gaat ervan uit dat de verhouding tussen deze verliezen bij kinderen en die bij volwassenen overeenkomt met de verhouding tussen de zogenoemde metaboolgewichten (lichaamsgewicht tot de macht 0,75; Sch92). De commissie heeft de juistheid van deze extrapolatie vastgesteld door de urinaire calciumuitscheiding bij verschillende leeftijdsgroepen te vergelijken (Mar76, Mat91). Ook de verhouding tussen de verliezen bij adolescenten (Abr97, Gre78, Mat91, O'Br96b, Was96, Wea95) en die bij volwassenen komt overeen met de verhouding tussen de metaboolgewichten.

Calciumretentie

De commissie schat de calciumretentie bij kinderen door gegevens over gewichtstoename (1.6) en over veranderingen in het calciumgehalte in het lichaam te combineren (Fom82). De bevinding dat bij 3- tot 18-jarige kinderen het lichaamsgewicht en de botmassa sterk samenhangen, ondersteunt deze werkwijze (Ell97).

Absorptiepercentage van calcium

Het absorptiepercentage van calcium varieert sterk, zowel tussen als binnen personen. Eén van de factoren die hierbij een rol spelen is de calciuminneming zelf; bij hogere innemingen is het absorptiepercentage lager (Abr97, Eas89, Ens00, Hea75, Hea86, Hea89, Hea90). Het gemiddelde absorptiepercentage — bij calciuminnemingen van ongeveer het

in Nederland gebruikelijke niveau — is naar schatting 30% bij 1- tot 8-jarigen (Abr94a, Abr99, Ame99, Lee94a), 35% bij 9- tot 18-jarigen (Abr94b, Abr97, Heu99, Mil88, O'Br96b, Was96), en 30% bij 19- tot 30-jarigen (Cha83, Dok96, Fai95, Hea88, Heu98b, Kal96, Ker98, Spe94). In geval van een beperkte calciumvoorziening en een hoge calciumbehoefte, zoals bij kinderen en adolescenten, kan het absorptiepercentage van calcium echter 50% of meer bedragen (Heu99, Lee94a). Ook bij volwassenen — met een lage inneming of lage testdosis van calcium — zijn absorpties gemeten tot gemiddeld 45% (Daw93, Fai89); bij oudere Chinese vrouwen was de gemiddelde absorptie — eveneens bij een lage calciuminneming — zelfs 60-70% (Kun98).

Omdat absorpties van ongeveer 50% realistisch blijken te zijn, meent de commissie dat het in de factoriële methode toepassen van absorptiepercentages van 30 à 35% leidt tot overschatting van de — gemiddelde — behoefte. Zij meent dat het hanteren van de hogere absorptiepercentages wel resulteert in schattingen van de werkelijke gemiddelde behoefte. In dat geval is vermenigvuldiging met de factor *1 + (2 x variatiecoëfficiënt$_{behoefte}$)* op zijn plaats, resulterend in *aanbevolen hoeveelheden* (zie 1.2.2). De commissie meent dat toepassing van absorptieschattingen van 30 à 35% veeleer leidt tot schattingen van *adequate innemingen* (zie 1.2.3). Tabel 2.1 beschrijft de uitkomsten van de twee beschreven benaderingen.

Omdat de behoefte aan calcium in de voeding sterk afhangt van het absorptiepercentage (Nor97), hanteert de commissie de variatiecoëfficiënt van het absorptiepercentage als schatting van de variatiecoëfficiënt van de behoefte (Hea88). In groepen jonge volwassenen varieerde de variatiecoëfficiënt — tussen personen — van het calciumabsorptiepercentage van 10 tot 40%, met een gemiddelde van 20% (Daw93, Dok96, Fai95, Hea88, Heu98b, Kal96, Ker98, Kun98, Was96). De commissie realiseert zich dat genoemde variatiecoëfficiënten onderschattingen kunnen zijn omdat ze zijn berekend binnen relatief homogene groepen. Voorts zijn naast de absorptie ook andere factoren van invloed op de behoefte. Omdat het genoemde gemiddelde (20%) echter redelijk overeenkomt met de variatiecoëfficiënt van de behoefte aan andere voedingsstoffen (zie 1.2) acht de commissie deze waarde ook voor calcium realistisch.

Schijnverbanden tussen calciuminneming en -balans

Een schijnverband tussen inneming en balans ontstaat wanneer er sprake is van een bepaalde mate van onder- of overschatting van de retentie of verliezen — en dus van de balans — die afhangt van de inneming. Een verklaring hiervoor is de volgende: Als de calciuminneming en -balans in werkelijkheid níet samenhangen, doet een verhoging van de inneming de totale, werkelijke calciumuitscheiding in dezelfde mate toenemen als de verhoging van de inneming. Daar de hoeveelheid ontlasting en urine in principe niet verandert, zal het calciumgehalte daarvan wel toenemen. Doordat veelal een deel van de urine

Tabel 2.1 Schattingen volgens de factoriële methode.

leeftijd	factoren		adequate inneming		aanbevolen hoeveelheid		
	verliezen, g/dag[a]	retentie, g/dag	absorptie, %	adequate inneming, g/dag	absorptie, %	gemiddelde behoefte, g/dag	aanbevolen hoeveelheid, g/dag
0 tot en met 5 maanden	0,02	0,17	60	0,32	-	-	-
6 tot en met 11 maanden	0,06	0,10	30	0,53	50	0,32	0,45
1 tot en met 3 jaar	0,08	0,10	30	0,60	50	0,36	0,50
4 tot en met 8 jaar	0,13	0,10	30	0,77	50	0,46	0,64
9 tot en met 18 jaar, jongens	0,23	0,21	35	1,26	50	0,88	1,23
9 tot en met 18 jaar, meisjes	0,22	0,16	35	1,09	50	0,76	1,06
19 tot en met 30 jaar	0,28	0,01	30	0,97	40	0,73	1,02

[a] Het verlies bij 19- tot en met 30-jarigen is, op basis van de verhouding tussen de metaboolgewichten (gewicht^{0,75}), geëxtrapoleerd naar kinderen en jongeren van 1/2 tot en met 18 jaar.

en ontlasting — per ongeluk — niet wordt opgevangen en verliezen via de huid vaak niet worden gemeten, mist men bij hoge calciuminneming een groter deel van de calciumuitscheiding dan bij lage inneming (Fom93, Heg88, Mat92). Het resultaat hiervan is dat de balans bij een hoge inneming gunstiger *lijkt* dan bij een lage inneming. Dit schijnverband leidt tot overschatting van de behoefte (AAP78, Fom62, Hea77, Kah69, Sch92).

Diverse bevindingen bevestigen het bestaan van een dergelijk schijnverband. Eén daarvan is het feit dat zelfs bij zeer hoge calciuminnemingen (1,8 à 2,2 g/dag) de balans en de inneming samen lijken te hangen (Jac97, Mat90). Bij ratten blijkt, in tegenstelling tot bij mensen, het verband tussen inneming en balans vanaf een bepaalde inneming te verdwijnen (For79). Een plausibele verklaring hiervoor is dat het bij ratten, in tegenstelling tot bij mensen, mogelijk is om — onder volledig gecontroleerde omstandigheden — géén urine of ontlasting verloren te laten gaan.

Korte- versus langetermijneffecten

Bij de interpretatie van resultaten van onderzoek waarin de calciuminneming verandert is het van belang zich te realiseren dat de langetermijneffecten vaak geringer zijn dan de initiële (Hea94). Idealiter laat men daarom bij kinderen en adolescenten de eerste drie tot zes maanden buiten beschouwing, bij jonge volwassenen en mensen op middelbare leeftijd de eerste zes tot twaalf maanden, en bij ouderen de eerste 18 maanden (Hea82b, Hea94).

Observationeel versus interventie-onderzoek

Observationeel onderzoek naar de relatie tussen enerzijds de calciuminneming en anderzijds de calciumbalans, de botdichtheid of het fractuurrisico kan een rol spelen bij het vaststellen van de adequate innemingen. Vergeleken met veel andere voedingsstoffen is de inneming van calcium redelijk goed te schatten; ongeveer 70% van de calciuminneming is afkomstig uit de goed herkenbare groep van zuivelproducten (Hul98). Voorts is de calciuminneming vrij constant over periodes van jaren (Ber90). Dit impliceert dat een eenmalige schatting van de gebruikelijke inneming over een periode van bijvoorbeeld enkele weken een redelijk beeld geeft van de gemiddelde calciuminneming over ettelijke jaren.

In observationeel onderzoek worden veelal, in tegenstelling tot in interventie-onderzoek, groepen vergeleken die niet alleen verschillen in calciuminneming, maar ook in andere opzichten. Hoewel correctie hiervoor tot op zekere hoogte mogelijk is, worden kleine effecten mogelijk eerder aangetoond in interventie- dan in observationeel onderzoek. Een ander voordeel van interventie-onderzoek is dat de verstrekte hoeveelheid calcium exact bekend is. Lastig is echter dat de mate waarin het verstrekte calcium daadwerkelijk is genomen onzeker is, en dat men veelal slechts twee niveaus van inneming met elkaar vergelijkt. Tevens zijn, ten behoeve van het vaststellen van adequate innemingen en evenals in observationeel onderzoek, ook in interventie-onderzoek schattingen nodig van de calciuminneming via de voeding.

Tabel 2.2 vermeldt, naast de adequate innemingen, de bij het vaststellen daarvan gehanteerde methoden.

Tabel 2.2 Voedingsnormen voor calcium.

groep	afleidingsmethode	adequate inneming, g/dag	aanvaardbare bovengrens van inneming, g/dag
0 tot en met 5 maanden			1,5
borstvoeding	gemiddelde inneming via borstvoeding	0,21; 0,04 g/kg	
flesvoeding	factoriële methode	0,32; 0,06 g/kg	
6 tot en met 11 maanden	factoriële methode	0,45	1,5
1 tot en met 3 jaar	factoriële methode	0,5	2,5
4 tot en met 8 jaar	factoriële methode; maximale calciumretentie; botmassa (interventie)	0,7	2,5
9 tot en met 18 jaar	factoriële methode; maximale calciumretentiebalans; botmassa (dwarsdoorsnede- en prospectief-observationeel; interventie)	1,2 (jongens) 1,1 (meisjes)	2,5
19 tot en met 30 jaar	factoriële methode, maximale calciumretentie, botmassa (dwarsdoorsnede- en prospectief-observationeel)	1,0	2,5
31 tot en met 50 jaar	maximale calciumretentie; botmassa (dwarsdoorsnede- en prospectief-observationeel; interventie)	1,0	2,5
51 tot en met 70 jaar	maximale calciumretentie; botmassa en fractuurincidentie (prospectief-observationeel; interventie)	1,1	2,5
71 jaar en ouder	botmassa (dwarsdoorsnede-observationeel; interventie); fractuurincidentie (retrospectief- en prospectief-observationeel; interventie)	1,2	2,5
zwangerschap	botmassa (observationeel, interventie); fractuurincidentie (observationeel)	1,0	2,5
lactatie	botmassa (dwarsdoorsnede-observationeel; interventie); fractuurincidentie (prospectief-observationeel)	1,0	2,5

2.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden

Borstvoeding

Bij zuigelingen tot een half jaar oud die alleen borstvoeding krijgen — aangevuld met vitamine D — zijn geen gevallen van calciumdeficiëntie bekend (IOM97). Daarom meent de commissie dat de calciuminneming uit borstvoeding adequaat is. Deze inneming bedraagt 0,21 gram per dag, ofwel 0,04 gram per kilogram lichaamsgewicht per dag (tabel 2.2). Dit is gebaseerd op een inneming van moedermelk van gemiddeld 0,8 l/dag (1.4.5), en een calciumgehalte van 0,27 g/l (Atk95).

Flesvoeding

De commissie leidt voor zuigelingen met flesvoeding de adequate inneming af met de factoriële methode (zie 1.4.5 en 2.3.1). Het lichaam van de zuigeling verliest naar schatting niet meer dan ongeveer 0,02 gram calcium per dag via de urine (Fom93). Bij zuigelingen zijn de endogeenfecale uitscheiding en die via transpiratie verwaarloosbaar.

Lichaamsanalyses bij overleden zuigelingen suggereren dat de calciumretentie gemiddeld 0,03 g/dag bedraagt tot de leeftijd van vier maanden en 0,05 g/dag van 4 tot 12 maanden (Fom93). Blijkens metingen aan de middenhand is de retentie gedurende het eerste levensjaar hoger, namelijk 0,08 g/dag (Gar72, Wea94). Ook groeigegevens leveren een indicatie van de retentie. Ervan uitgaande dat het lichaam het calciumgehalte — per kg lichaamsgewicht — gedurende de eerste zes levensmaanden handhaaft, neemt de hoeveelheid calcium in het lichaam gedurende die maanden toe van 31 (Fom93) tot 62 g. Dit impliceert een gemiddelde retentie van 0,17 g/dag. Het is niet met zekerheid te zeggen welke retentieschatting de meest juiste is. Zekerheidshalve gaat de commissie uit van de hoogste — laatstgenoemde — schatting van 0,17 g/dag. Bij een calciumverlies van 0,02 g/dag, een retentie van 0,17 g/dag en een absorptie van 60% (Abr96, Ehr85, Zie83) bedraagt de adequate inneming (0,02+0,17) / 0,60 = 0,32 g/dag (0,06 gram per kilogram lichaamsgewicht per dag; tabel 2.2). Overwegende dat de hierbij gehanteerde schatting van de retentie de hoogste is van de hiervoor beschreven schattingen, meent de commissie dat 0,32 g/dag de gemiddelde behoefte overstijgt, en in de behoefte van de meerderheid van de zuigelingen voorziet. Daarom acht zij de beschreven vermenigvuldiging met de factor *1 + 2 x variatiecoëfficiënt* (zie 1.2.2) hier niet nodig.

Het Amerikaanse *Institute of Medicine* heeft op een andere wijze een adequate inneming vastgesteld, evenwel met hetzelfde resultaat (IOM97). Uitgaande van een absorptiepercentage uit borst- en flesvoeding van respectievelijk 58 en 38% (Fom93) en een adequate inneming voor zuigelingen met borstvoeding à 0,21 g/dag (Atk95), kwam het *Institute of Medicine* op een adequate inneming van 58/38 x 0,21 = 0,32 g/dag voor zuigelingen met flesvoeding.

Calciumfosforverhouding

Omdat bij jonge zuigelingen de nierfunctie nog niet volledig tot ontwikkeling is gekomen, veroorzaakt een hoge inneming van fosfaat een relatief snelle en aanzienlijke verhoging van de serumspiegel van fosfaat. Dit stimuleert de opname, door het skelet, van calcium uit het bloed, waardoor hypocalciëmie en secundaire hyperparathyroïdie kunnen ontstaan.

In moedermelk bedraagt de calciumfosforverhouding 2,0 tot 2,5 (AAP78, Dor99, Fom93). De commissie meent dat ook in flesvoeding deze verhouding ten minste 2,0

moet zijn. Omdat flesvoeding vanwege technische beperkingen niet minder dan 0,27 g fosfor per liter kan bevatten moet, om een ratio van 2,0 te realiseren, het calciumgehalte ten minste 0,54 g/l bedragen. Bij een consumptie van 0,8 liter flesvoeding per dag zal de calciuminneming om deze praktische reden dus hoger zijn dan de vastgestelde adequate inneming van 0,32 g /dag.

2.3.3 Leeftijdsgroep 6 tot en met 11 maanden

De commissie heeft de factoriële methode toegepast bij kinderen van 6 tot 12 maanden. Dit heeft geresulteerd in schattingen van de gewenste inneming van 0,45 en 0,53 g/dag (tabel 2.1).

Adequate inneming

De commissie acht het logisch dat het niveau van de adequate inneming voor kinderen van 6 tot 12 maanden ligt tussen dat voor zuigelingen tot 6 maanden en dat voor 1- tot 4-jarigen (zie 2.3.4). Daarom kiest zij voor de hiervoor genoemde factoriële schatting van 0,45 gram per dag.

2.3.4 Leeftijdsgroep 1 tot en met 3 jaar

Uit gegevens over lichaamssamenstelling (Fom82) en groei (zie 1.6) volgt dat bij 1- tot 4-jarigen de retentie naar schatting 0,073 g/dag bedraagt. Onderzoek bij 1- tot 9-jarigen met een calciuminneming van 0,2 tot 0,7 g/dag suggereert dat de retentie hoger is: 0,123 g/dag (Mat91). Op basis van deze twee schattingen kiest de commissie voor een waarde van 0,100 g/dag bij 1- tot 4-jarigen. Tabel 2.1 laat zien dat de factoriële methode resulteert in schattingen van 0,50 en 0,60 g/dag.

Een andere, niet in tabel 2.1 vermelde, benadering — met hetzelfde resultaat — is de volgende: De netto relatieve retentie is het deel van het calcium in de voeding dat in het lichaam 'achter blijft'. De relatieve retentie bij 1- tot 4-jarigen, evenals bij 4- tot 9-jarigen, bedraagt ongeveer 20% (Mat91, Mat92). Om de zojuist genoemde ‘absolute’ retentie van 0,100 g/dag te realiseren, is dus een — adequate — inneming nodig van 0,100 / 0,20 = 0,50 g/dag.

Adequate inneming

De commissie stelt voor 1- tot 4-jarigen een adequate inneming vast van 0,5 g/dag.

2.3.5 *Leeftijdsgroep 4 tot en met 8 jaar*

Geschat op basis van gegevens over gewichtstoename en over het calciumgehalte in het lichaam, bedraagt de calciumretentie 0,086 g/dag (Fom82, 1.6). Andere schattingen van de retentie op basis van veranderingen in lichaamsgewicht zijn 0,06-0,10 g/dag bij 2- tot 5-jarigen en 0,10-0,16 g/dag bij 6- tot 8-jarigen (Ell97, Lei59). De commissie acht 0,100 g/dag een reële schatting van de retentie bij 4- tot 8-jarigen. Dit leidt tot schattingen van de wenselijke inneming van 0,64 en 0,77 g/dag (tabel 2.1).

In kortdurende balansonderzoeken bij kinderen van 2 tot 12 jaar, uitgevoerd bij gebruikelijke innemingen, bleek tot een innemingsniveau van 0,80 g/dag een verband tussen de retentie en de inneming (Abr94a, Jac97, Mat91, Mat92). Mogelijk is hier echter sprake van een schijnverband tussen inneming en retentie (2.3.1), en is de waarde van 0,8 g/dag een overschatting.

In een gerandomiseerd onderzoek bij 7-jarige Chinese kinderen met een gebruikelijke inneming van 0,28 g/dag (Lee94b), maar ook wanneer de gebruikelijke inneming 0,57 g/dag was (Lee95), verhoogde suppletie met 0,30 g/dag de botmassa. Dit suggereert dat bij een inneming van ongeveer 0,6 g/dag de ontwikkeling van de botmassa niet optimaal is. De interventieduur, 18 maanden, was langer dan de duur van de door Heaney beschreven tijdelijke effecten (2.3.1). Onzeker is echter of genoemde suppletie uiteindelijk wel resulteert in een hogere piekbotmassa; mogelijk wordt deze slechts eerder bereikt.

Adequate inneming

De beschreven onderzoeksresultaten zijn als volgt samen te vatten: De twee schattingen van de adequate inneming bedragen — volgens de factoriële methode — ongeveer 0,6 en 0,8 g/dag, de waarde van 0,8 g/dag zoals geschat met balansonderzoek is mogelijk een overschatting, en de uitkomsten van interventie-onderzoek met een voldoende lange duur suggereren dat een inneming van 0,6 g/dag niet adequaat is. Op basis van deze combinatie van bevindingen stelt de commissie voor 4- tot 9-jarigen een adequate inneming vast van 0,7 g/dag.

2.3.6 *Leeftijdsgroep 9 tot en met 18 jaar*

Volgens schattingen op basis van gewichtstoename en het calciumgehalte in het lichaam, maar ook volgens de *American Academy of Pediatrics* (AAP78, Maz73), bedraagt de calciumretentie bij 9- tot 19-jarige jongens 0,21 g/dag (Fom82, zie 1.6). Bij meisjes van deze leeftijd is de retentie 0,13 (AAP78, Maz73) à 0,19 g/dag (Fom82, zie 1.6); de commissie gaat bij deze groep uit van 0,16 g/dag. De vanuit volwassenen geëxtrapoleerde

schatting van de calciumverliezen (zie 2.3.1) komt redelijk overeen met bij adolescenten zelf verzamelde gegevens (Abr97, Gre78, Mat91, O'Br96b, Was96, Wea95).

De factoriële benadering resulteert in schattingen van adequate innemingen van ongeveer 1,2 g/dag voor jongens en 1,1 g/dag voor meisjes (tabel 2.1). Waarschijnlijk zijn dergelijke innemingen in de meeste gevallen ook tijdens de groeispurt toereikend. Er zijn namelijk aanwijzingen dat de — actieve — intestinale calciumabsorptie hoger is wanneer de endogene behoefte hoger is, zoals tijdens de groeispurt (Abr94b, Mat91, Sch92). De groeispurt treedt bij jongens meestal op 14- tot 15-jarige leeftijd op en bij meisjes op 13-jarige leeftijd; de calciumretentie kan dan respectievelijk tot ongeveer 0,30 en 0,20 g/dag bedragen (Mar97). Na de groeispurt neemt de retentie af tot respectievelijk 0,14 en 0,04 g/dag (AAP78).

In balansonderzoek bij 12- tot 15-jarigen nam de calciumretentie, gemeten over een periode van drie à vier weken, niet verder toe bij innemingen hoger dan 1,3 g/dag (Gre78, Jac97, Mat90). Mogelijk is deze waarde, ten gevolge van een schijnverband of effecten van voorbijgaande aard, een overschatting (zie 2.3.1; Hea94).

In een Amsterdams observationeel onderzoek werden jongens en meisjes gevolgd van hun 13e tot hun 28e levensjaar. De calciuminneming bedroeg gemiddeld 1,1 g/dag (standaarddeviatie 0,4 g/dag), en was dus bij de meeste proefpersonen hoger dan de geschatte gemiddelde behoefte van 0,9 of 0,8 g/dag (tabel 2.1). Mogelijk verklaart dit waarom de onderzoekers géén verband vonden tussen de botdichtheid en de calciuminneming gemiddeld over het 13e tot het 17e, het 13e tot het 21e, en het 13e tot het 27e levensjaar (Wel94).

In retrospectief onderzoek met een — lagere — gemiddelde calciuminneming van 0,7 g/dag is wel een verband gevonden tussen de calciuminneming op jonge leeftijd en de botmassa op volwassen leeftijd (Hal89, San85). Ander retrospectief onderzoek bij vrouwen voor de menopauze liet zien dat de botdichtheid bij degenen die op 13- tot 17-jarige leeftijd een calciuminneming van 1,2 g/dag hadden 6% hoger was dan bij degenen met een inneming van 0,8 g/dag (Nie95). Ook bleek er een samenhang tussen de consumptie van melk tot de leeftijd van 25 jaar, zoals achteraf geschat door 44- tot 74- jarige vrouwen, en de botdichtheid (Mur94); de totale calciuminneming op jongere leeftijd werd niet beschreven.

In sommige dwarsdoorsnede-onderzoeken bleken de calciuminneming en de botdichtheid samen te hangen (Cha91, Rui95, Sen91), maar in andere niet (Gri92, Kat91, Krö92, Krö93). Vooral in onderzoeken waarbij relatief veel deelnemers een lage calciuminneming hadden, was een verband waarneembaar. Bij gemiddeld 14-jarige meisjes bleek tot een inneming van ongeveer 0,6 g/dag een zwak verband tussen inneming en botmassa te bestaan, evenals bij innemingen tussen 0,9 en 1,2 g/dag (Kar99).

In een 18 maanden durend gerandomiseerd onderzoek bij gemiddeld 12-jarige meisjes resulteerde een calciuminneming van 1,1 g/dag in een grotere toename van de botmassa dan een inneming van 0,7 g/dag (Cad97). Hetzelfde gold voor een inneming van 1,4 versus 0,7 g/dag in een 12 maanden durend onderzoek bij gemiddeld 11-jarige meisjes (Cha95), en voor 1,3 versus 1,0 g/dag in een 24 maanden durend onderzoek bij gemiddeld 12-jarige meisjes (Llo96).

Bij 6- tot 14-jarige identieke tweelingen is vergeleken de toename in botdichtheid — over een periode van drie jaar — bij een gebruikelijke calciuminneming van 0,90 g/dag, met de toename in botdichtheid bij een tot 1,60 g/dag verhoogde inneming (Joh92). Alleen bij degenen die nog niet in de puberteit waren was er een effect op de botdichtheid. In ander onderzoek verhoogde calciumsuppletie van 0,7 tot 1,4 g/dag gedurende 12 maanden en suppletie van 1,0 tot 1,4 g/dag gedurende 18 maanden de botdichtheid bij meisjes in de puberteit (Cha95, Llo93).

Er zijn aanwijzingen dat de — verhoogde — snelheid waarmee de botmassa bij verhoogde calciuminnemingen toeneemt, weer afneemt na het stoppen van de suppletie (Lee96, Sle97). Hierbij zij opgemerkt dat de in dit advies te noemen adequate innemingen ook niet als tijdelijk zijn bedoeld, maar idealiter gedurende het hele leven worden gehandhaafd (Lut74).

Volgens de commissie suggereren de bevindingen uit interventie-onderzoek dat de inneming pas adequaat is vanaf 1,0 g/dag.

Adequate inneming

De resultaten van balans-, observationeel en interventie-onderzoek zijn in overeenstemming met de factoriële schattingen van de adequate innemingen. Op basis van hiervan stelt de commissie voor 9- tot 19-jarige jongens en meisjes adequate innemingen vast van respectievelijk 1,2 en 1,1 g/dag.

2.3.7 Leeftijdsgroep 19 tot en met 30 jaar

Om de factoriële methode toe te kunnen passen, heeft de commissie de beschikbare schattingen van calciumverliezen bij 19- tot 31-jarigen geïnventariseerd. Endogeenfecale verliezen bedragen naar schatting 0,11 g/dag (Hea82a, Spe84), urinaire verliezen 0,14 g/dag (Mar76, Mat91, Mel70), en verliezen via de huid 0,03 g/dag (All79, Cha83, Pea91). Het gemiddelde totale calciumverlies is dus naar schatting 0,28 g/dag. Gemiddeld was in deze onderzoeken de calciuminneming ongeveer 0,5 g/dag. In één ander onderzoek was de gemiddelde inneming opvallend hoog, 1,3 g/dag; daarom heeft de commissie dit onderzoek buiten beschouwing gelaten (Was96).

Het Amerikaanse *Institute of Medicine* gaat uit van een calciumretentie — bij 19- tot 31-jarigen — van 0,05 g/dag bij mannen en 0,01 g/dag bij vrouwen (IOM97). De commissie acht deze schattingen onwaarschijnlijk hoog. Op 18- tot 20-jarige leeftijd is namelijk al 92 tot 95% van de piekbotmassa bereikt; ongeveer tien jaar later 100% (Mat94b, Rec92, Tee95). Een calciumretentie van 0,05 g/dag zou betekenen dat de cumulatieve retentie over de leeftijdsperiode van 19 tot 31 jaar 220 g bedraagt, ofwel 18% van het maximale calciumgehalte van het lichaam (ongeveer 1,2 kg). De commissie acht, voor zowel mannen als vrouwen tussen de 19 en 30 jaar, 0,01 g/dag een realistische schatting van de retentie (AAP78).

Zoals gesteld in 2.3.1, is de gemiddelde absorptie bij blanke, jonge volwassen mannen en vrouwen ongeveer 30%. De absorptie varieerde, gemiddeld per onderzochte groep, van 19 tot 42%. De per onderzoek gemiddelde calciuminneming varieerde van 0,4 tot 1,2 g/dag, met een gemiddelde van 0,9 g/dag. Omdat de absorptie hoger is bij een beperkte calciumvoorziening (All82, Hea89, Kun98, Sch92), meent de commissie dat in die situatie een absorptie van 40% realistisch is. Tabel 2.1 laat zien dat toepassing van dit hogere percentage — na vermenigvuldiging met de factor *1 + 2 x variatiecoëfficiënt* — resulteert in een ‘aanbevolen hoeveelheid’ van ongeveer 1,0 g/dag; toepassing van een absorptieschatting van 30% — zonder vermenigvuldiging met genoemde factor — levert een ‘adequate inneming’ van hetzelfde niveau (zie ook 2.3.1).

In een onderzoek naar de calciumbalans bij mannen was, nadat zij gedurende 6 tot 12 maanden een calciumarme voeding hadden gebruikt, een inneming van gemiddeld 0,44 g/dag nodig om de calciumbalans in evenwicht te houden (Mal58). Volgens een overzicht van balansonderzoeken uit 1976, was gemiddeld een calciuminneming van 0,6 g/dag nodig om een negatieve calciumbalans te voorkomen. Bij een inneming van 1,1 g/dag was bij 2,5% van de onderzochte personen de balans negatief (Mar76).

Het overzicht betrof echter ook balansonderzoek met veranderde innemingen of een duur van slechts enkele weken. Daarom spelen effecten van voorbijgaande aard (Hea94; zie 2.3.1) mogelijk een rol, en is om die reden de resulterende schatting (1,1 g/dag) iets hoger dan de eerder genoemde schattingen volgens de factoriële methode (1,0 g/dag). Een recenter overzicht van balansonderzoeken bevestigt dit; volgens dat overzicht hangt tot een innemingsniveau van 1,0 g/dag de calciumretentie samen met de inneming (Mat92).

Blijkens een meta-analyse van dwarsdoorsnede- en longitudinaal observationeel onderzoek is er bij 18- tot 56-jarige vrouwen een zeer zwak verband tussen de calciuminneming en de botmassa (correlatie 0,06-0,08; Wel95). De per onderzoek in deze meta-analyse gemiddelde calciuminneming varieerde van 0,4 tot 1,4 g/dag, met een gemiddelde

van 0,8 g/dag. In recenter onderzoek bij 20- tot 23-jarige vrouwen was een dergelijk verband alleen waarneembaar bij innemingen lager dan 0,6 g/dag (Kar99).

Adequate inneming

De resultaten van balansonderzoek, en deels de resultaten van observationeel onderzoek, ondersteunen de factoriële schatting. De commissie stelt voor 19- tot 30-jarige mannen en vrouwen een adequate inneming vast van 1,0 g/dag.

2.3.8 Leeftijdsgroep 31 tot en met 50 jaar

De commissie ziet geen aanleiding te veronderstellen dat de calciumverliezen, het absorptiepercentage of de variatie daarin bij 31- tot 51-jarigen anders zijn dan bij 19- tot 31-jarigen. Na de leeftijd van 30 jaar, wanneer de piekbotmassa is bereikt, is er geen sprake meer van calciumretentie. Omdat deze reeds op 19- tot 31-jarige leeftijd slechts een geringe rol speelt, is de schatting van de adequate inneming volgens de factoriële methode voor 31- tot 51-jarigen dezelfde als voor 19- tot 31-jarigen: 1,0 g/dag.

Volgens balansonderzoek bij 21- tot 42-jarige personen zou de gemiddelde behoefte, overeenkomstig de factoriële schatting daarvan (tabel 2.1), 0,7 g/dag bedragen (Out41). Ook in onderzoek bij vrouwen met gebruikelijke innemingen van 0,7-1,0 g/dag hingen calciuminneming en -balans samen (correlatie 0,26-0,44) (Hea78b, Ohl52). Op basis van een combinatie van onderzoeken is geschat dat de calciumbalans in evenwicht is bij een inneming van 1,0 g/dag (Hea75, Hea77, Hea78a, Hea78b).

In retrospectief onderzoek bleek geen statistisch significant verband tussen de consumptie van melk op 25- tot 44- jarige leeftijd, zoals achteraf geschat door 44- tot 74- jarige vrouwen, en de botdichtheid (Mur94). De totale calciuminneming op jongere leeftijd werd niet beschreven.

In een acht jaar durend cohortonderzoek bij vrouwen in en rond de menopauze is geen statistisch significant verband gevonden tussen de gebruikelijke calciuminneming en de snelheid van botverlies (Ber90). Tussen de deelneemsters aan dit onderzoek varieerde de — jaarlijks gemeten en tamelijk constante — calciuminneming van minder dan 0,8 tot meer dan 1,5 g/dag. Een dergelijk verband bleek evenmin in een — observationele — vergelijking tussen vrouwen in en rond de menopauze met calciuminnemingen van 0,3 tot 0,9 g/dag, en vrouwen met innemingen van 1,3 tot 2,5 g/dag (Eld94).

Blijkens een meta-analyse van dwarsdoorsnede-onderzoeken is er bij 17- tot 56-jarige vrouwen een zwak verband tussen calciuminneming en botmassa (correlatie 0,13; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,09-0,16) (Wel95). De per onderzoek in deze me-

ta-analyse gemiddelde calciuminneming varieerde van 0,4 tot 1,1 g/dag (gemiddeld 0,8 g/dag). In dwarsdoorsnede-onderzoek bij mannen (gemiddelde calciuminneming 1,3 à 1,4 g/dag) en in longitudinaal onderzoek bij vrouwen (gemiddelde inneming 0,8 à 0,9 g/dag) was een dergelijk verband niet waarneembaar (Wel95). Ook in recenter grootschalig longitudinaal onderzoek gedurende 12 jaar, bij 34- tot 59-jarige vrouwen met calciuminnemingen variërend van 0,4 tot 1,2 g/dag, was bij een hogere calciuminneming het fractuurrisico níet verlaagd (Fes97). De commissie constateert dat in observationele onderzoeken een hogere calciuminneming niet, of in zeer geringe mate, samenhangt met een hogere botmassa.

De conclusie van een meta-analyse over een viertal gerandomiseerde interventie-onderzoeken (Bar89, Eld94, Ric94, Smi89) luidde dat bij 30- tot 55-jarige vrouwen een verhoging van de calciuminneming van gemiddeld 0,8 (range van gemiddelden 0,7-1,0) g/dag tot 2,0 (1,5-2,5) g/dag het normaliter optredende verlies van botmassa van 1% per jaar voorkómt (Wel95). Deze gegevens laten het helaas niet toe vast te stellen vanaf welk niveau van inneming tussen 0,8 en 2,0 g/dag dit effect optreedt. De resultaten van één — twee jaar durend — onderzoek in genoemde meta-analyse suggereren dat, ook wanneer de gebruikelijke calciuminneming al 1,0 g/dag bedraagt, het verhogen daarvan — tot in dit geval 2,0 à 3,0 g/dag — de snelheid van botverlies verlaagt (Eld94). Dit suggereert dat een inneming van 1,0 g/dag niet adequaat is.

Adequate inneming

De commissie constateert dat balansonderzoek de schatting volgens de factoriële methode, 1,0 g/dag, ondersteunt. Blijkens observationeel onderzoek is 1,0 g/dag mogelijk onnodig hoog. Interventie-onderzoek, waar de commissie relatief veel waarde aan hecht (zie 1.4.2), suggereert dit echter niet. De commissie stelt voor 31- tot 51-jarigen, overeenkomstig de adequate inneming voor 19- tot 31-jarigen, een adequate inneming vast van 1,0 g/dag.

2.3.9 Leeftijdsgroep 51 tot en met 70 jaar

Met het ouder worden, en bij vrouwen tevens ten gevolge van hormonale veranderingen door de menopauze, vermindert het absorptiepercentage van calcium (Avi65, Ebe94, Ens00, Hea89, Hea95, Ire73, Kin97, Rec88). Er zijn geen aanwijzingen dat vermindering van de calciumverliezen dit compenseert. Voor een goede schatting volgens de factoriële methode zijn de voor 51- tot 71-jarigen beschikbare gegevens te beperkt; wel meent de commissie dat de kwalitatieve uitspraak gerechtvaardigd is dat met het ouder worden de capaciteit van het lichaam om calcium vast te houden achteruitgaat.

In balansonderzoek met een duur van een half tot één jaar was de calciumbalans bij een inneming van 0,9 g/dag gunstiger dan bij 0,5 g/dag (Mal58). Om de balans in evenwicht te houden, is naar schatting een inneming nodig van gemiddeld 0,9 tot 1,2 g/dag (Hea77, Ohl52), of zelfs 1,5 g/dag (Hea78b). Blijkens onderzoek bij mensen met osteoporose was de balans gunstiger bij een gebruikelijke calciuminneming hoger dan 1,0 g/dag (Has90). De uitkomsten van het hier bedoelde onderzoek impliceren tevens dat het verband tussen calciuminneming en calciumbalans bij mannen en vrouwen gelijk is. Bij een inneming lager dan gemiddeld 1,2 g/dag resulteerde, in één tot drie maanden durende balansonderzoeken, het verhogen van de inneming in een betere calciumbalans (Bog53, Jac97, Sch64, Spe84). Vanwege de korte duur van deze onderzoeken is de schatting van 1,2 g/dag mogelijk aan de hoge kant (2.3.1).

In een aantal longitudinale observationele onderzoeken hing een hogere calciuminneming niet samen met een geringer botverlies of fractuurrisico (Ber90, Cum97a, Eld94, Fes97, Loo93, Mun99). De calciuminneming in deze onderzoeken varieerde van lager dan 0,4 tot hoger dan 1,3 g/dag; de duur varieerde van 2 tot 15 jaar.

In een twee jaar durend onderzoek hingen de calciuminneming en de snelheid van botverlies bij mannen wel, maar bij vrouwen niet samen (Bur98). De calciuminneming varieerde van lager dan 0,9 tot hoger dan 1,3 g/dag. Voorts kwamen fracturen bij 50- tot 79-jarigen met een calciuminneming hoger dan 0,8 g/dag minder voor — over een periode van 14 jaar — dan bij degenen met een inneming lager dan 0,5 g/dag (Hol88).

Bij 40- tot 70-jarige vrouwen nam, over de veel kortere periode van zeven maanden, de botmassa sneller af bij een calciuminneming van 0,2 à 0,4 g/dag dan bij 0,8 à 1,4 g/dag (Daw87). Voorts gaf dwarsdoorsnede-onderzoek een verschil in botmassa te zien tussen 52- tot 92-jarige vrouwen met een calciuminneming lager, dan wel hoger dan 0,6 g/dag (And91).

Aan een dwarsdoorsnede onderzoek namen vrouwen van 52 tot 62 jaar deel. Degenen met een calciuminneming van gemiddeld 0,9 g/dag hadden een hogere botmassa dan degenen met een gemiddelde inneming van 0,5 g/dag (Sul97). In ander dwarsdoorsnede bij 44- tot 74-jarige vrouwen bleek geen statistisch significant verband tussen de consumptie van melk en de botdichtheid (Mur94); de totale calciuminneming werd niet beschreven.

De uitkomsten van gerandomiseerde interventie-onderzoeken suggereren dat bij vrouwen het aantal jaren dat verstreken is sinds de menopauze van invloed is op het effect dat calciumsuppletie heeft op de snelheid van botverlies. Bij ten hoogste vijf jaar postmenopauzale vrouwen had het gedurende twee jaar verhogen van de calciuminneming van 0,4 tot 0,9 g/dag, evenals van 1,0 tot 2,0 g/dag, geen of nauwelijks effect op de botmassa (Daw90, Rii87). Bij vrouwen die de menopauze al langere tijd achter de rug hadden, ver-

minderde de snelheid van botverlies wel door verhoging van de calciuminneming van 0,4 tot 0,9 g/dag gedurende twee tot vier jaar (Daw90), evenals door verhoging van 0,7 à 0,8 tot 1,7 à 2,3 g/dag (Pri95, Rei95, Rig98). De minimale periode verstreken sinds de menopauze varieerde tussen deze onderzoeken van drie tot tien jaar. In één van de onderzoeken, dat vier jaar duurde, verlaagde calciumsuppletie tevens het fractuurrisico (Rei95). Volgens Nederlands onderzoek bij zowel vroeg- (tot drie jaar) als laat- (drie tot tien jaar) postmenopauzale vrouwen had het verhogen van de calciuminneming van 1,0 tot 2,0-3,0 g/dag een gering effect op de snelheid van botverlies (Eld94).

Voorts zijn bij postmenopauzale vrouwen gunstige effecten gevonden van een inneming van 1,6 in vergelijking met 0,7 g/dag; dit was vooral het geval bij degenen waarbij de menopauze minder dan tien jaar geleden was (Pol87). Omdat dit onderzoek slechts negen maanden duurde, zijn de waargenomen effecten mogelijk van voorbijgaande aard geweest (zie 2.3.1).

Blijkens een onderzoek bij gemiddeld 58-jarige mannen had 1,0 g calcium en 10 µg vitamine D, gedurende drie jaar dagelijks toegevoegd aan een voeding met gemiddeld 1,2 gram calcium, geen significant effect op de snelheid van botverlies (Orw90).

De hoogste gerapporteerde inneming vanaf welke verder verhogen de snelheid van botverlies nog vermindert is 1,0 g/dag (Eld94). Samen met andere wetenschappers (Orw90) acht de commissie het niet aannemelijk dat het verhogen van de calciuminneming boven 1,2 g/dag effectief is. Tezamen impliceren de resultaten van interventie-onderzoek dus dat de adequate inneming 1,0 à 1,2 g/dag bedraagt.

Adequate inneming

De commissie concludeert dat de bevindingen van balansonderzoek een adequate inneming van 1,2 g/dag impliceren, met de kanttekening dat dit mogelijk enigszins een overschatting is. Volgens interventie-onderzoek bedraagt de adequate inneming 1,0 tot 1,2 g/dag. Het voorgaande is verenigbaar met de resultaten van de meeste observationele onderzoeken. Op basis van deze combinatie van gegevens stelt de commissie voor 51- tot 71-jarigen een iets hogere adequate inneming vast dan voor jongere volwassenen: 1,1 g/dag.

2.3.10 Leeftijdsgroep 71 jaar en ouder

Evenals bij 51- tot 71-jarigen, zijn gegevens over mensen ouder dan 70 jaar te beperkt om voor deze categorie een goede factoriële schatting vast te stellen. Het is volgens de commissie wel aannemelijk dat bij deze — oudste — leeftijdsgroep het absorptiepercentage van calcium verder zal zijn verminderd (Avi65, Ebe94, Ens00, Hea89, Hea95, Ire73, Kin97, Rec88), terwijl er geen sprake zal zijn van verminderde calciumverliezen.

Daarom zou een factoriële schatting, als die mogelijk zou zijn, waarschijnlijk hoger uitvallen dan bij 51- tot 71-jarigen.

In observationeel onderzoek bij 52- tot 92-jarige vrouwen was de botmassa hoger bij een calciuminneming van meer dan 0,6 g/dag dan bij een inneming van minder dan 0,6 g/dag (And91). In een ander onderzoek bij vrouwen ouder dan 70 jaar, met innemingen van lager dan 0,4 g/dag tot hoger dan 1,8 g/dag, hingen inneming en botdichtheid niet samen (Oom93).

Een meta-analyse van vijf cohort- en 13 patiëntcontrole-onderzoeken bij postmenopauzale, gemiddeld 66-jarige vrouwen gaf het volgende resultaat: bij een calciuminneming uit de voeding van gemiddeld 0,9 en 1,6 g/dag was het fractuurrisico respectievelijk 4% (95-% betrouwbaarheidsinterval 1-7%) en 12 (3-20)% lager dan bij 0,6 g/dag (Cum97b). Een calciuminneming van 0,9 g/dag lijkt dus niet optimaal. In een — niet in genoemde meta-analyse opgenomen — onderzoek bij mensen ouder dan 64 jaar varieerde de calciuminneming van minder dan 0,4 tot meer dan 1,2 g/dag; er was geen verband tussen de calciuminneming en het fractuurrisico gedurende een periode van zeven jaar (Cum97a).

Ook observationele onderzoeken (één cohort- en zes patiëntcontrole-onderzoeken) naar effecten van calciumsupplementen zijn geïnventariseerd (Cum97b). In slechts één onderzoek was bij gebruikers van calciumsupplementen het fractuurrisico statistisch significant lager — en wel 40% (95-% betrouwbaarheidsinterval 10-60%) — dan bij niet-gebruikers (Kan92). In dit onderzoek leverde de voeding 0,5 gram calcium per dag; dit komt overeen met het gemiddelde van de zes andere onderzoeken die géén gunstig verband lieten zien (Cum97b).

De commissie constateert dat volgens sommige observationele onderzoeken het fractuurrisico bij calciuminnemingen hoger dan 0,4 g/dag niet anders is dan bij lagere innemingen. Gemiddeld genomen suggereren de beschikbare onderzoeksbevindingen echter dat de adequate inneming meer dan 0,9 g/dag bedraagt.

In gerandomiseerd onderzoek bij ouderen is het effect bestudeerd van suppletie met calcium en vitamine D. Dagelijkse suppletie met 1,2 g calcium en 20 µg vitamine D verlaagde het fractuurrisico bij gemiddeld 84-jarigen met een calciuminneming uit de voeding van 0,5 g/dag (Cha92). Het gebruik van 0,5 g calcium en 9 µg vitamine D extra per dag had — bij gemiddeld 71-jarigen met een gebruikelijke calciuminneming van 0,7 g/dag — een zelfde effect (Daw97).

Bij vrouwen met een calciuminneming uit de voeding van gemiddeld 0,4 g/dag en die eerder een wervelfractuur hadden gehad, verlaagde suppletie met 1,2 g/dag het fractuur-

0,6 g/dag verminderde suppletie met 0,8 g/dag de kansen op zowel herhaalde als eerste fracturen (Che94). Tevens was een gunstige invloed op de botmassa meetbaar.

Aan een gerandomiseerd onderzoek dat twee jaar duurde, namen drie groepen van gemiddeld 71-jarige vrouwen deel. Eén groep handhaafde de gebruikelijke calciuminneming van gemiddeld 0,7 g/dag; de andere twee groepen verhoogden die inneming tot gemiddeld 1,0 en 1,6 g/dag. Bij een inneming van 1,0 g/dag was de snelheid van botverlies lager dan bij een inneming van 0,6 g/dag; bij verder verhogen van de inneming tot 1,6 g/dag was geen botverlies meer meetbaar (Sto98).

De resultaten van interventie-onderzoek, van laatstgenoemd onderzoek in het bijzonder, suggereren dat een calciuminneming van 1,0 g/dag niet adequaat is. Een door Cumming en Nevitt opgesteld overzicht van interventie-onderzoeken laat zien dat het verhogen van de inneming de fractuurkans met 25 tot 70% reduceert (Cum97b).

Adequate inneming

Blijkens de resultaten van interventie- en van sommige observationele onderzoeken, is een calciuminneming van 0,9 à 1,0 g/dag bij mensen ouder dan 70 jaar niet adequaat. Het is aannemelijk dat een factoriële schatting voor mensen ouder dan 70 jaar, als zo'n schatting mogelijk zou zijn, hoger zou zijn dan voor 51- tot 71-jarigen. Daarom stelt de commissie voor mensen ouder dan 70 jaar een adequate inneming vast van 1,2 g/dag.

2.3.11 Zwangerschap

Het lichaam van een pasgeborene bevat ongeveer 30 g calcium (AAP78, Fom93). De aanstaande moeder voorziet de foetus hiermee door zelf de intestinale calciumabsorptie met ongeveer 0,15 g/dag te verhogen (Hea71). Daardoor hoeft zij de inneming van calcium niet te verhogen (All82, IOM97, Sch92).

In zes onderzoeken is geen verband gevonden tussen enerzijds het aantal doorgemaakte zwangerschappen en anderzijds de botdichtheid of het fractuurrisico van de moeder op oudere leeftijd (Cum97a, IOM97). Dit suggereert dat zwanger zijn de calciumbehoefte niet verhoogt. Anderen rapporteren zelfs een hogere botdichtheid (Alo83) en een lager fractuurrisico (Hof93) bij vrouwen met een relatief groot aantal kinderen.

Calciumsuppletie met 0,3 of 0,6 g/dag verhoogde de botmassa van de zwangere niet, zelfs niet als zij ondervoed was, maar verhoogde wel de botdichtheid van de pasgeborene (Ram78). Gegevens over de calciuminneming in de uitgangssituatie van dit onderzoek ontbreken.

Adequate inneming

De commissie stelt voor zwangere vrouwen de adequate inneming gelijk aan die voor 19- tot 51-jarige niet-zwangeren, te weten 1,0 g/dag. Omdat tienerzwangerschappen in Nederland zeldzaam zijn, doet de commissie geen aanbeveling voor zwangeren jonger dan 19 jaar.

2.3.12 Lactatie

In theorie kan de lacterende vrouw op vier manieren voorzien in de hoeveelheid calcium — gemiddeld 0,21 g/dag — die zij via de moedermelk uitscheidt. Zij kan namelijk de inneming, de absorptie of de botresorptie verhogen, of de uitscheiding via de urine verlagen (All82, IOM97). Aanwijzingen voor een verhoogde absorptie vormen de resultaten van twee onderzoeken bij lacterende vrouwen, waaruit bleek dat de calcitriolspiegel verhoogd was (Kum79, Spe87). In vijf andere onderzoeken is dat echter niet gevonden (IOM97, Kal96). Er zijn aanwijzingen dat de calcitriolspiegel vooral in het begin van de lactatieperiode verhoogd is, vervolgens daalt, om pas weer te stijgen wanneer de moeder minder borstvoeding gaat geven (IOM97).

Voorts lijkt bij lacterende vrouwen, onafhankelijk van de calciuminneming, de botresorptie verhoogd en de calciumuitscheiding verlaagd te zijn (IOM97). De resultaten van dwarsdoorsnede-onderzoek naar het verband tussen enerzijds het aantal en de duur van de lactatieperiode(s) en anderzijds de botdichtheid zijn tegenstrijdig (IOM97); longitudinaal onderzoek laat geen verband zien met het fractuurrisico (Cum95). Calciumsuppletie tot 1,0 g/dag bleek noch het verlies van botmassa tijdens de lactatie, noch het calciumgehalte in de moedermelk te beïnvloeden (Kal96, Pre95).

Adequate inneming

De commissie acht het waarschijnlijk dat een eventueel verlies van botmassa tijdens het geven van borstvoeding later gecompenseerd wordt. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor een gunstig effect van een calciuminneming hoger dan de voor niet-zwangeren gestelde adequate inneming (Pre00). De commissie stelt, zoals voor niet-lacterende 19- tot 50-jarige vrouwen, een adequate inneming vast van 1,0 g/dag. Omdat tienermoeders in Nederland zeldzaam zijn, doet de commissie geen aanbevelingen voor lacterenden jonger dan 19 jaar.

2.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming

De commissie komt tot dezelfde aanvaardbare bovengrenzen van inneming als het Amerikaanse *Institute of Medicine*. In deze paragraaf geeft zij een bewerking van het Amerikaanse advies (IOM97). De aanvaardbare bovengrenzen gelden voor de hoeveelheid calcium uit de voeding plus die uit eventuele supplementen (Hea00a).

2.4.1 Verschijnselen bij te hoge inneming

Er zijn aanwijzingen dat de calciuminneming invloed heeft op het ontstaan van nierstenen, het ontstaan van het melk-alkali-syndroom, en de absorptie van andere mineralen. Omdat een overmatige calciuminneming de snelheid van botombouw verlaagt, acht de commissie het bovendien niet uitgesloten dat dit tot een minder sterke botstructuur leidt. Er is vooral kans op te hoge innemingen — en dus op schadelijke effecten — van calcium bij het tegelijkertijd gebruiken van meerdere calciumsupplementen.

Stenen in nieren en urinewegen

De meeste in nieren of urinewegen gevormde stenen bevatten calcium. Daarom is lange tijd aan patiënten met dergelijke stenen een calciumarm dieet geadviseerd, en verondersteld men dat een lage calciuminneming bijdraagt aan de preventie van nierstenen.

Uitkomsten van prospectief observationeel onderzoek suggereren echter dat een hoge calciuminneming uit de voeding het ontstaan van nierstenen niet beïnvloedt (Hir99) of zelfs afremt (Cur93, Cur97). Een mogelijke verklaring hiervoor, aldus de onderzoekers, is dat calcium in de darm bindt aan in de voeding aanwezig oxalaat, een belangrijke component van de meeste stenen. Omdat de darm gebonden oxalaat niet kan opnemen, verkleint dit de kans op steenvorming.

Het gebruik van calciumsupplementen níet bij de maaltijd had volgens één onderzoek geen effect (Cur93), en volgens een ander onderzoek een risicoverhogend effect (Cur97). Dit zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat het calcium dan geen oxalaat kan binden.

De commissie acht het onwaarschijnlijk dat een hoge inneming van calcium uit de voeding de kans op nierstenen verhoogt. Wanneer niet gebruikt bij de maaltijd, verhoogt een hoge calciuminneming uit supplementen mogelijk wel de kans op nierstenen.

Melk-alkali-syndroom

Lange tijd werd mensen met maagzweren een dieet met veel melk en zuurbindende middelen aangeraden. Dit dieet kan een te hoog calciumgehalte in het bloed veroorzaken.

Een mogelijk gevolg hiervan is het melk-alkali-syndroom, een ernstige verstoring van velerlei orgaansystemen (Orw82). Doordat de behandeling van patiënten met maagzweren is veranderd, komt dit syndroom nagenoeg niet meer voor (Whi97). Individuele gevallen zijn beschreven bij calciuminnemingen, voornamelijk uit supplementen, van 1,5 tot 17 g/dag. De duur van inneming varieerde daarbij van twee dagen tot 30 jaar (IOM97). Degenen die het syndroom ontwikkelden bij een inneming van 1,5 g/dag hadden deze inneming gedurende enkele weken gehandhaafd. Waarschijnlijk ten gevolge van de bij kinderen hoge snelheid van de botombouw en de grote mate waarin het lichaam calcium benut, zijn geen beschrijvingen bekend van het melk-alkali-syndroom bij kinderen (Abr92).

Interacties tussen calcium en andere mineralen

De calciuminneming beïnvloedt de absorptie van ijzer, zink, magnesium en fosfor, en vice versa. Het is niet mogelijk één niveau van calciuminneming te bepalen waarboven calcium de absorptie of het metabolisme van andere mineralen verstoort. In zekere zin is deze interactie echter verdisconteerd in de bij het vaststellen van de aanvaardbare bovengrens van inneming gehanteerde onzekerheidsfactor (IOM97).

2.4.2 Afleiding van de aanvaardbare bovengrens van inneming

Leeftijdsgroep tot 1 jaar

Bij zuigelingen had een calciuminneming van 1,7 g/dag geen ongunstige invloed op de ijzerstatus (Dal97). Verdere gegevens hierover ontbreken. De commissie stelt voor deze groep de aanvaardbare bovengrens vast op 1,5 g/dag.

Leeftijdsgroep 1 tot en met 18 jaar

Gegevens over de veiligheid van hoge doses calcium bij kinderen en adolescenten ontbreken. De kans op het ontwikkelen van het melk-alkali-syndroom is — zoals gezegd — klein, maar die op een verlaagde absorptie van ijzer en zink is mogelijk wat groter. Vanaf de leeftijd van ongeveer negen jaar nemen de calciumabsorptie en de botvorming toe. Daardoor is bij adolescenten mogelijk een hogere inneming aanvaardbaar dan bij volwassenen (IOM97). Desalniettemin stelt de commissie voor 1- tot 19-jarigen, veiligheidshalve, dezelfde aanvaardbare bovengrens vast als voor volwassenen: 2,5 g/dag.

Leeftijdsgroep 19 tot en met 70 jaar

Het best in kaart gebrachte ongunstige effect van een hoge calciuminneming is het melk-alkali-syndroom. Als laagste niveau van inneming waarbij redelijkerwijs dit effect kan optreden hanteert de commissie de mediaan van de range van innemingen waarbij het melk-alkali-syndroom optrad: 5 g/dag (zie 2.4.1) (IOM97). Anderzijds is bekend dat dit syndroom bij innemingen tot 2,4 g/dag niet optreedt (IOM97).

Het *Institute of Medicine* heeft hierop een onzekerheidsfactor van 2 toegepast. Hierin is verdisconteerd dat 12% van de Amerikaanse bevolking één of meer nierstenen heeft of heeft gehad (Joh79), dat mannen en vrouwen met nierstenen al een te hoge calciumuitscheiding via de urine kunnen hebben bij innemingen van respectievelijk 0,9 en 1,7 g/dag (Bur94), en dat bij kwetsbare groepen het risico van mineralendepletie bestaat (IOM97). Nederlandse schattingen van het percentage van de bevolking dat nierstenen heeft bedragen 1 tot 4% (Geu78, NIV91). Mogelijk komen nierstenen in Nederland werkelijk minder voor dan in de Verenigde Staten, het verschil kan echter ook deels berusten op verschillen in de wijze waarop genoemde percentages zijn geschat. De commissie acht een onzekerheidsfactor van 2 ook voor de Nederlandse situatie voldoende veilig. Deling van de laagste inneming waarbij ongunstige effecten optreden — 5 g/dag — door de veiligheidsfactor 2 resulteert in een aanvaardbare bovengrens van 2,5 g/dag (IOM97).*

Leeftijdsgroep 71 jaar en ouder

Bij ouderen is de calciumabsorptie verlaagd (Avi65, Ebe94, Hea89, Hea95, Ire73, Kin97, Rec88), hetgeen een hogere aanvaardbare bovengrens zou rechtvaardigen. Anderzijds is de zinkstatus vaak marginaal (Woo90), waardoor de kans op ongunstige effecten van een hoge calciuminneming op de zinkstatus relatief hoog is. De commissie kiest voor de dezelfde aanvaardbare bovengrens als bij mensen jonger dan 71 jaar: 2,5 g/dag (IOM97).*

Zwangere en lacterende vrouwen

De commissie kent geen aanwijzingen voor een bij zwangere en lacterende vrouwen afwijkende aanvaardbare bovengrens van inneming. Zij stelt daarom ook voor deze groepen een bovengrens vast van 2,5 g/dag (IOM97).

---

* Een uitzondering hierop vormen mensen met een te hoog calciumgehalte in het bloed, met een te hoge calciumuitscheiding via de urine, met actief urinesteenlijden, met een hyperactieve schildklier, of met een verminderde nierfunctie. Voor hen stelt de commissie de aanvaardbare bovengrens gelijk aan de adequate inneming. Deze bedraagt 1,0 g/dag voor 19- tot 51-jarigen en 1,1 g/dag voor 51- tot 71-jarigen. Dit geldt ook voor mensen van 71 jaar en ouder met genoemde aandoeningen.

Bij alle bevolkingsgroepen bedraagt het verschil tussen de adequate en de aanvaardbare inneming 1,3 g/dag of meer; de commissie acht deze marge voldoende ruim. Het risico op het overschrijden van de aanvaardbare bovengrens van inneming is alleen reëel bij het gebruik van grote hoeveelheden calciumsupplementen; de commissie adviseert hiervoor te waken.

2.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen

Bijlage B verschaft een overzicht van eerdere aanbevelingen voor calcium. De huidige aanbevelingen zijn hoger dan die in twee eerdere adviezen van de Voedingsraad, te weten de *Nederlandse voedingsnormen 1989* en het advies *Voeding van de oudere mens* uit 1995. De tendens om hogere aanbevelingen vast te stellen dan in het verleden is het gevolg van het groeiende inzicht in de rol van calcium bij de preventie van osteoporose.

Uitgezonderd hogere aanbevelingen voor zuigelingen met flesvoeding en iets lagere aanbevelingen voor adolescenten, zijn de voorliggende aanbevelingen overeenkomstig de recente Amerikaanse aanbevelingen (bijlage B). Ze zijn, behalve de hogere voorliggende aanbevelingen voor ouderen, overeenkomstig die voor Duitsland, Zwitserland en Oostenrijk. De nieuwe aanbevelingen zijn voor kinderen tot 9 jaar ongeveer gelijk aan de Scandinavische aanbevelingen; bij alle andere categorieën zijn ze hoger.

Literatuur

AAP78 American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Calcium requirements in infancy and childhood. Pediatrics 1978; 62: 826-34.

Abr92 Abrams SA, Estaban NV, Vieira NE, e.a. Developmental changes in calcium kinetics in children assessed using stable isotopes. J Bone Miner Res 1992; 7: 287-93.

Abr94a Abrams SA. Pubertal changes in calcium kinetics in girls assessed using ^{42}Ca. Pediatr Res 1993; 34: 455-9.

Abr94b Abrams SA, Stuff JE. Calcium metabolism in girls: current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty. Am J Clin Nutr 1994; 60: 739-43.

Abr96 Abrams SA, Wen J, Stuff JE. Absorption of calcium, zinc and iron from breast milk by 5- to 7-month-old infants. Pediatr Res 1996; 39: 384-90.

Abr97 Abrams SA, Grusak MA, Stuff J, e.a. Calcium and magnesium balance in 9-14-y-old children. Am J Clin Nutr 1997; 66: 1172-77.

Abr99 Abrams SA, Copeland KC, Gunn SK, e.a. Calcium absorption and kinetics are similar in 7- and 8-year-old Mexican-American and Caucasian girls despite hormonal differences. J Nutr 1999; 129: 666-71.

All79 Allen LH, Oddoye EA, Margen S. Protein-induced hypercalciuria: A longer term study. Am J Clin Nutr 1979; 32: 741-9.

All82 Allen LH. Calcium bioavailability and absorption: A review. Am J Clin Nutr 1982; 35: 783-808.

All96 Allender PS, Cutler JA, Follmann D, e.a. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intern Med 1996; 124: 825-31.

Alo83 Aloia JF, Vaswani AN, Yeh JK, e.a. Determinants of bone mass in postmenopausal women. Arch Intern Med 1983; 143: 1700-4.

Ame99 Ames SK, Gorham BM, Abrams SA. Effects of high compared with low calcium intake on calcium absorption and incorporation of iron by red blood cells in small children. Am J Clin Nutr 1999; 70: 44-8.

And91 Andon MB, Smith KT, Bracker M, e.a. Spinal bone density and calcium intake in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1991; 54: 927-9.

Atk95 Atkinson SA, Alston-Mills B, Lönnerdal B, e.a. Major minerals and ionic constituents of human and bovine milk. In: Jensen RJ, red. Handbook of milk composition. New York: Academic press, 1995: 593-622.

Avi65 Avioli LV, McDonald JE, Lee SE. Influence of aging on the intestinal absorption of ^{47}Ca in women and its relation to ^{47}Ca in absorption in postmenopausal osteoporosis. J Clin Invest 1965; 44: 1960-7.

Avi80 Avioli LV. Calcium and phosphorus. In: Goodhart RS, Shils ME, red. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 294-309.7

Bar89 Baran D, Sorensen A, Grimes J, e.a. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1989; 70: 264-70.

Bar90 Barger-Lux MJ, Heaney RP, Stegman MR. Effects of moderate caffeine intake on the calcium economy of premenopausal women. Am J Clin Nutr 1990; 52: 722-5.

Bar99 Baron JA, Beach M, Mandel JS, e.a. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med 1999; 340: 101-7.

Ber90 Beresteyn ECH, van ‘t Hof MA, Schaafsma G, e.a. Habitual dietary calcium intake and cortical bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. Calcif Tissue Int 1990; 47: 338-44.

Bog53 Bogdonoff MD, Shock NW, Nichols MP. Calcium, phosphorus, nitrogen, and potassium balance studies in the aged male. J Gerontol 1953; 8: 272-88.

Bry99 Bryant RJ, Cadogan J, Weaver CM. The new dietary reference intakes for calcium: implications for osteoporosis. J Am Coll Nutr 1999; 18(5): 406S-12S.

Bur94 Burtis WJ, Gay L, Insogna KL, e.a. Dietary hypercalciuria in patients with calcium oxalate kidney stones. Am J Clin Nutr 1994; 60: 424-9.

Bur98 Burger H, de Laet CEDH, van Daele PLA, e.a. Risk factors for increased bone loss in an elderly population. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol 1998; 147: 871-9.

Cad97 Cadogan J, Eastell R, Jones N, e.a. Milk intake and bone mineral content acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. Br Med J 1997; 315: 1255-60.

Cas85 Castenmiller JJM, Mensink RP, van der Heijden L, e.a. The effect of dietary sodium on urinary calcium and potassium excretion in normotensive men with different calcium intakes. Am J Clin Nutr 1985; 41: 52-60.

Cha83 Charles P, Jensen FT, Mosekilde L, e.a. Calcium metabolism evaluated by ^{47}Ca kinetics: estimation of dermal calcium loss. Clin Sci 1983; 65: 415-22.

Cha91 Chan GM. Dietery calcium and bone mineral status of children and adolescents. Am J Dis Child 1991; 145: 631-4.

Cha92 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, e.a. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327: 1637-42.

Cha95 Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. J Pediatr 1995; 126: 551-6.

Che94 Chevalley T, Rizolli R, Nydegger V, e.a. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin D-replete elderly patients. Osteopor Int 1994; 4: 245-52.

Cum94 Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. Am J Epidemiol 1994; 139: 493-503.

Cum95 Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, e.a. Risk factors for hip fracture in white women: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995; 332: 767-73.

Cum97a Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, e.a. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. Am J Epidemiol 1997; 145: 926-34.

Cum97b Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Res 1997; 12: 1321-9.

Cur93 Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, e.a. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993; 328: 833-8.

Cur97 Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, e.a. Comparison of dietary calcum with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med 1997; 126: 497-504.

Dal97 Dalton MA, Sargent JD, O'Connor GT, e.a. Calcium and phosphorus supplementation of iron-fortified infant formula: no effect on iron status of healthy full-term infants. Am J Clin Nutr 1997; 65: 921-6.

Daw87 Dawson-Hughes B, Jacques P, Shipp C, e.a. Dietary calcium intake and bone loss from the spine in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1987; 46: 685-7.

Daw90 Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, e.a. A controlled trial of the effect of calcium supplentation on bone density in postmenopausal women. N Engl J Med 1990; 323: 878-83.

Daw93 Dawson-Hughes B, Harris S, Kramich C, e.a. Calcium retention and hormone levels in black and white women on high- and low-calcium diets. J Bone Miner Res 1993; 8: 779-89.

Daw96 Dawson-Hughes B, Fowler SE, Dalsky G, e.a. Sodium excretion influences calcium homeostasis in elderly men and women. J Nutr 1993; 126: 2107-12.

Daw97 Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, e.a. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337: 670-6.

Dev95 Devine A, Criddle RA, Dick IM, e.a. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1995; 62: 740-5.

Dok96 van Dokkum W, de la Guéronnière V, Schaafsma G, e.a. Bioavailability of calcium of fresh cheeses, enteral food and mineral water. A study with stable calcium isotopes in young adult women. Br J Nutr 1996; 75: 893-903.

Dor99 Dorea JG. Calcium and phosphorus in human milk. Nutr Res 1999; 19: 709-39.

Eas89 Eastell R, Vieira NE, Yergey AL, e.a. One-day test using stable isotopes to measure true fractional calcium absorption. J Bone Miner Res 1989; 4: 463-8.

Ebe94 Ebeling PR, Yergey AL, Vieira NE, e.a. Influence of age on effects of endogenous 1,25-dihydroxy-vitamin D on calcium absorption in normal women. Calcif Tissue Int 1994; 55: 330-4.

Ehr85 Ehrenkranz RA, Ackerman BA, Nelli CM, e.a. Absorption of calcium in premature infants as measured with a stable isotope ^{46}Ca extrinsic tag. Ped Res 1985; 19: 78-184.

Eld94 Elders PJ, Lips P, Netelenbos JC, e.a. Long-term effect of calcium suplementation on bone loss in perimenopausal women. J Bone Min Res 1994; 9: 963-70.

Ell97 Ellis KJ, Abrams SA, Wong WW. Body composition of a young, multiethnic female population. Am J Clin Nutr 1997; 65: 724-31.

Ens00 Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, e.a. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Am Soc Intern Med 2000; 132: 345-53.

Fai89 Fairweather-Tait SJ, Johnson A, Eagles J, e.a. Studies on calcium absorption from milk using a double-label stable isotope technique. Br J Nutr 1989; 62: 379-88.

Fai95 Fairweather-Tait SJ, Prentice A, Heumann KG, e.a. Effect of calcium supplements and stage of lactation on the calcium absorption efficiency of lactating women accustomed to low calcium intakes. Am J Clin Nutr 1995; 62: 1188-92.

Fes96 Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, e.a. Protein consumption and bone fractures in women. Am J Epidemiol 1996; 143: 472-9.

Fes97 Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, e.a. Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. Am J Public Health 1997; 87: 992-7.

Fom62 Fomon SJ, Owen GM. Comment on metabolic balance studies as a method of estimating body composition of infants. With special consideration of nitrogen balance studies. Pediatrics 1962; 29: 495-8.

Fom82 Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, e.a. Body composition of reference children from birth to age 10 years. Am J Clin Nutr 1982; 35: 1169-75.

Fom93 Calcium, phosphorus, magnesium, and sulfur. In: Fomon SJ, red. Nutrition of normal infants. St. Louis: Mosby-Year Book Inc., 1993.

For79 Forbes RM, Weingartner KE, Parker HM, e.a. Bioavailability to rats of zinc, magnesium and calcium in casein-, egg- and soy protein-containing diets, J Nutr 1979; 109: 1652-60.

Gan00 Ganry O, Baudoin C, Fardanellone P, e.a. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women. Am J Epidemiol 2000; 151: 773-80.

Gar72 Garn SM. The course of bone gain and the phases of bone loss. Orthop Clin North Am 1972; 3: 503-20.

Geu78 van Geuns H. Urinary tract calculi. (Proefschrift). Assen: van Gorcum, 1978.

GR98 Gezondheidsraad. Preventie van aan osteoporose gerelateerde fracturen. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publikatie nr. 1998/05.

Gre78 Greger JL, Baligar P, Abernathy RP. Calcium, magnesium, phosphorus, copper, and manganese balance in adolescent females. Am J Clin Nutr 1978; 31: 117-21.

Gri92 Grimston SK, Morrison K, Rimm EB, e.a. Bone mineral density during puberty in Western Canadian children. Bone Miner 1992; 19: 85-96.

Hal89 Halioua L, Anderson JJ. Lifetime calcium intake and physical activity habits: independent and combined effects on the radial bone of healthy premenopausal Caucasian women. Am J Clin Nutr 1989; 49: 534-41.

Har94 Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1994; 60: 573-8.

Has90 Hasling C, Charles P, Jensen FT, e.a. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis: the influence of dietary calcium and net absorbed calcium. J Bon Miner Res 1990; 5: 939-46.

Hea71 Heaney RP, Skillman TG. Calcium metabolism in normal human pregnancy. J Clin Endocrin Metab 1971; 33: 661-70.

Hea75 Heaney RP, Saville PD, Recker RR. Calcium absorption as a function of calcium intake. J Lab Clin Med 1975; 85: 881-90.

Hea77 Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Calcium balance and calcium requirements in middle-aged women. Am J Clin Nutr 1977; 30: 1603-11.

Hea78a Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodelling. J Lab Clin Med 1978; 92: 964-70.

Hea78b Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in calcium balance performance. J Lab Clin Med 1978; 92: 953-63.

Hea82a Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus and caffeine on calcium balance in women. J Lab Clin Med 1982; 99: 46-55.

Hea82b Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, e.a. Calcium nutrition and bone health in the elderly. Am J Clin Nutr 1982; 36: 986-1013.

Hea86 Heaney RP, Recker RR. Distribution of calcium absorption in middle-aged women. Am J Clin Nutr 1986; 43: 299-305.

Hea88 Heaney RP, Recker RR, Hinders SM. Variability of calcium absorption. Am J Clin Nutr 1988; 47: 262-4.

Hea89 Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, e.a. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. J Bone Min Res 1989; 4: 469-75.

Hea90 Heaney RP, Weaver CM, Fitzsimmons ML. Influences of calcium load on absorption fraction. J Bone Miner Res 1990; 5: 1135-8.

Hea94 Heaney RP. The bone remodeling transient: implications for the interpretation of clinical studies of bone mass change. J Bone Miner Res 1994; 9: 1515-23.

Hea95 Heaney RP. Skeletal development and maintenance: the role of calcium and vitamin D. Adv Endocrinol Metab 1995; 6: 17-38.

Hea00a Heaney RP. There should be a dietary guideline for calcium. Am J Clin Nutr 2000; 71: 658-60.

Hea00b Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. J Am Coll Nutr 19: 83S-99S.

Heg88 Hegsted DM. High calcium intake is important in preventing osteoporosis in women. Negative Debates Med 1988; 1: 176-89.

Heu98a van den Heuvel EGHM. Application of dual stable isotope techniques to measure absorption of calcium, magnesium and iron in man. (Proefschrift). Maastricht: Universiteit Maastricht, 1998.

Heu98b van den Heuvel EGHM, Schaafsma G, Muijs T, e.a. Nondigestible oligosaccharides do not interfere with calcium and nonheme-iron absorption in young, healthy men. Am J Clin Nutr 1998; 67: 445-51.

Heu99 van den Heuvel EGHM, Muijs T, van Dokkum W, e.a. Fructo-oligosaccharides stimulate calcium absorption in adolescents. Am J Clin Nutr 1999; 69: 544-8.

Hir99 Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, e.a. Nutrient intake and use of beverages and the risk of kidney stones among male smokers. Am J Epidemiol 1999; 150: 187-94.

Hof93 Hoffman S, Grisso JA, Kelsey JL, e.a. Parity, lactation and hip fracture. Osteopor Int 1993; 3: 171-6.

Hoi99 Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau, e.a. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Am J Epidemiol 1999; 149: 993-1001.

Hol88 Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL, e.a. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. Lancet 1988; i: 1046-9.

Hol99 Holt PR. Dairy foods and prevention of colon cancer: human studies. J Am Coll Nutr 1999; 18: 379S-91S.

Hul98 Hulshof KFAM, Beemster CJM, Kruizinga AG. De bijdrage van groepen voedingsmiddelen aan de inname van energie en voedingsstoffen over een periode van tien jaar. Tabel 3 en 4. TNO-rapport V98.817, Zeist, 1998.

INT88 Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Br Med J 1988; 297: 319-28.

IOM97 Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington D.C.: National Academy Press, 1997.

Ire73 Ireland P, Fordtran JS. Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion. J Clin Invest 1973; 52: 2672-81.

Jac97 Jackman LA, Millane SS, Martin BR, e.a. Calcium retention in relation to calcium intake and postmenarchal age adolescent females. Am J Clin Nutr 1997; 66: 327-33.

Joh79 Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, e.a. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. Kidney Int 1979; 16: 624-31.

Joh92 Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, e.a. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Engl J Med 1992; 327: 85-7.

Kah69 Kahn B, Straub CP, Robbins PJ, e.a. Retention of radiostrontium, strontium, calcium, and phosphorus by infants. Pediatrics 1969; 43: 651-9.

Kal96 Kalkwarf HJ, Specker BL, Heubi JE, e.a. Intestinal calcium absorption of women during lactation and after weaning. Am J Clin Nutr 1996; 63: 526-31.

Kan92 Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, e.a. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. Br Med J 1992; 305: 1124-8.

Kar99 Kardinaal AFM, Ando S, Charles P, e.a. Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. J Bone Min Res 1999; 14: 583-92.

Kat91 Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, e.a. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescents girls. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1332-9.

Ker98 Kerstetter JE, O'Brian KL, Insogna KL. Dietary protein affects intestinal calcium absorption. Am J Clin Nutr 1998; 68: 859-65.

Kin97 Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, e.a. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. Am J Clin Nutr 1997; 65: 790-7.

Kno91 Knox TA, Kassarjian Z, Dawson-Hughes B, e.a. Calcium absorption in elderly subjects on high- and low-fiber diets: effect of gastric acidityi. Am J Clin Nutr 1991; 53: 1480-6.

Koo77 Kooh SW, Fraser D, Reilly BJ, e.a. Rickets due to calcium deficiency. New Engl J Med 1977; 297: 1264-6.

Krö92 Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, e.a. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. Bone Miner 1992; 17: 75-85.

Krö93 Kröger H, Kotaniemi A, Kröger L, e.a. Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck - a prospective study of 65 children and adolescents. Bone Miner 1993; 23: 171-82.

Kum79 Kumar R, Cohen WR, Silva P, e.a. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. J Clin Invest 1979; 63: 342-4.

Kun98 Kung AWC, Luk KDK, Chu LW, e.a. Age-related osteoporosis in Chinese: an evaluation of the response of intestinal calcium absorption and calcitropic hormones to dietary calcium deprivation. Am J Clin Nutr 1998; 68: 1291-7.

Lee94a Lee WTK, Leung SSF, Fairweather-Tait SJ, e.a. True fractional calcium absorption in Chinese children measured with stable isotopes. Br J Nutr 1994; 72: 883-7.

Lee94b Lee WTK, Leung SSF, Wang SH, e.a. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calium diet. Am J Clin Nutr 1994; 60: 744-50.

Lee95 Lee WTK, Leung SSF, Leung DMY, e.a. A randomized double-blind controlled supplementation trial, and bone and height acquisition in children. Br J Nutr 1995; 74: 125-39.

Lee96 Lee WT, Leung SSF, Leung DMY, e.a. A follow-up study on the effects of calcium-supplement withdrawal and puberty on bone acquisition of children. Am J Clin Nutr 1996; 64: 71-7.

Lei59 Leitch I, Aitken FC. The estimation of calcium requirement: a re-examination. Nutr Abs Rev 1959; 29: 393-409.

Lem79 Lemann J, Bleich HL, Moore MJ, e.a. Urinary calcium excretion in human beings. N Engl J Med 1979; 301: 535-41.

Lip96 Lips P. De toepassing van vitamine D3 en actieve metabolieten ervan bij preventie en behandeling van osteoporose. Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140: 65-8.

Llo93 Lloyd T, Andon MB, Rollings N, e.a. Calcium supplemtation and bone mineral density in adolescent girls. J Am Med Ass 1993; 270: 841-4.

Llo96 Lloyd TL, Martel K, Rollings N, e.a. The effect of calcium supplementation and Tanner stage on bone density, content and area in teenage women. Osteoporos Int 1996; 6: 276-83.

Llo97 Lloyd T, Rollings N, Eggli DF, e.a. Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1997; 65: 1826-30.

Loo93 Looker AC, Harris TB, Madans JH, e.a. Dietary calcium and hip fracture risk: The NHANES I Epidemiology Follow-Up Study. Osteopor Int 1993; 3: 177-84.

Lut74 Lutwak L. Continuing need for dietary calcium throughout life. Geriatrics 1974; 29: 171-8.

Mal58 Malm OJ. Calcium requirement and adaptation in adult man. Scand J Clin Lab Invest 1958; 10 (Suppl 36): 1-289.

Mal70 Maltz HE, Fish MB, Holliday MA, e.a. Calcium deficiency rickets and the renal response to calcium infusion. Pediatrics 1970; 46: 865-70.

Mar76 Marshall DH, Nordin BEC, Speed R. Calcium, phosphorus and magnesium requirement. Proc Nutr Soc 1976; 35: 163-73.

Mar97 Martin AD, Bailey DA, McKay HA, e.a. Bone mineral and calcium accretion during puberty. Am J Clin Nutr 1997; 66: 611-5.

Mat90 Matkovic V, Fontana D, Tominac C, e.a. Factors that influence peak bone mass formation: A study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. Am J Clin Nutr 1990; 52: 878-88.

Mat91 Matkovic V. Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. Am J Clin Nutr 1991; 54: 245S-60S.

Mat92 Matkovic V, Heaney RP. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. Am J Clin Nutr 1992; 55: 992-6.

Mat94a Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, e.a. Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. Am J Clin Nutr 1995; 62: 417-25.

Mat94b Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, e.a. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis: inference from a cross-sectional model. J Clin Invest 1994; 93: 799-808.

Maz73 Mazess RB, Cameron JR. Bone mineral content in normal US whites. Chicago: International Conference of Bone Mineral Measurement, 1973: 228-37.

McC99 McCarron DA, Reusser ME. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. J Am Coll Nutr 1999; 18: 398S-405S.

Mel70 Melvin KEW, Hepner GW, Bordier P, e.a. Calcium metabolism and bone pathology in adult coeliac disease. Q J Med 1970; 39: 83-113.

Mil88 Miller JZ, Smith DL, Flora L, e.a. Calcium absorption from calcium carbonate and a new form of calcium (CCM) in healthy male and female adolescents. Am J Clin Nutr 1988; 48: 1291-4.

Mun99 Munger RG, Cerhan JR, Chiu B C-H. Prospective study of protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1999; 69: 147-52.

Mur94 Murphy S, Khaw K-T, May H, e.a. Milk consumption and bone mineral density in middle aged and elderly women. Br Med J 1994; 308: 939-41.

Nie95 Nieves JW, Golden AL, Siris E, e.a. Teenage and current calcium intake are related to bone mineral density of the hip and forearm in women aged 30-39 years. Am J Epidemiol 1995; 141: 342-51.

NIV91 NIVEL. Nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Basisrapport: morbiditeit in de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL, 1991.

Nor93 Nordin BEC, Need AG, Morris HA, e.a. The nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women. J Nutr 1993; 123: 1615-22.

Nor97 Nordin BEC. Calcium and osteoporosis. Nutrition 1997; 13: 664-86.

O'Br96a O'Brien, Abrams SA, Stuff JE, e.a. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23: 8-12.

O'Br96b O'Brien, Abrams SA, Liang LK, e.a. Increased efficiency of calcium absorption during short periods of inadequate calcium intake in girls. Am J Clin Nutr 1996; 63: 579-83.

Ohl52 Ohlson MA, Brewer WD, Jackson L, e.a. Intakes and retentions of nitrogen, calcium and phosphorus by 136 women between 30 and 85 years of age. Fed Proc 1952; 11: 775-83.

Oom93 Ooms ME, Lips P, van Lingen A, e.a. Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. J Bone Miner Res 1993; 8: 669-75.

Orw82 Orwoll ES. The milk-alkali syndrome: current concepts. Ann Intern Med 1982; 97: 242-8.

Orw90 Orwoll ES, Breiter H, Rutherford E, e.a. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. Ann Intern Med 1990; 112: 29-34.

Out41 Outhouse J, e.a. The calcium requirement of men: balance studies on seven adults. J Nutr 1941; 21: 565-75.

Pea91 Peacock M. Calcium absorption efficiency and calcium requirements in children and adolescents. Am J Clin Nutr 1991; 54: 261S-5S.

Pet79 Pettifor JM, Ross P, Moodley G, e.a. Calcium deficiency in rural black children in South Africa, a comparison between rural and urban communities. Am J Clin Nutr 1979; 32: 2477-83.

Pol87 Polley KJ, Nordin BEC, Baghurst PAA, e.a. Effect of calcium supplementation on forearm bone mineral content in postmenopausal women: a prospective, sequential controlled trial. J Nutr 1987; 117: 1929-35.

Pre95 Prenctice A, Jarjou LMA, Cole TJ, e.a. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. Am J Clin Nutr 1995; 62: 58-67.

Pre00 Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status. Am J Clin Nutr 2000; 71: 1312S-6S.

Pri95 Prince RL, Devine A, Dick I, e.a. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. J Bone Min Res 1995; 10: 1068-75.

Pri97 Prince RL. Diet and the prevention of osteoporotic fractures. N Engl J Med 1997; 337: 701-2.

Ram78 Raman L, Rajalakshni K, Krishnamachari KAVR, e.a. Effect of calcium supplementation to undernourished mothers during pregnancy on the bone density of the neonates. Am J Clin Nutr 1978; 31: 466-9.

Rec88 Recker RR, Bammi A, Barger-Lux MJ, e.a. Calcium absorbability from milk products, an imitation milk, and calcium carbonate. Am J Clin Nutr 1988; 47: 93-5.

Rec92 Recker RR, Davies KM, Hinders SM, e.a. Bone gain in young adult women. J Am Med Assoc 1992; 268: 2403-8.

Rec96 Recker RR, Hinders S, Davies KM, e.a. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Min Res 1996; 11: 1961-6.

Rei95 Reid IR, Ames RW, Evans MC, e.a. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 1995; 98: 331-5.

Ric94 Rico H, Revilla M, Villa LF, e.a. Longitudinal study of the effect of calcium pidolate on bone mass in eugonadal women. Calcif Tissue Int 1994; 54: 477-80.

Rig98 Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, e.a. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. J Bone Miner Res 1998; 13: 168-74.

Rii87 Riis B, Thomsen K, Christiansen C, e.a. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? N Engl J Med 1987; 316: 173-7.

Rui95 Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. J Bone Min Res 1995; 10: 675-82.

San85 Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, e.a. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr 1985; 42: 270-4.

Sch64 Schwartz E, Chokas WV, Panariello VA. Metabolic balance studies of high calcium intake in osteoporosis. Am J Med 1964; 36: 233-49.

Sch92 Schaafsma G. The scientific basis of recommended dietary allowances for calcium. J Intern Med 1992; 231: 187-94.

Sen91 Sentipal JM, Wardlaw GM, Mahan J, e.a. Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females. Am J Clin Nutr 1991; 54: 425-8.

Sho88 Shortt C, Madden A, Flynn A, e.a. Influence of dietary sodium intake on urinary calcium excretion in selected Irish individuals. Eur J Clin Nutr 1988; 42: 595-603.

Sle97 Slemenda CW, Peacock M, Hui S, e.a. Reduced rates of skeletal remodeling are associated with increased bone mineral density during the development of peak skeletal mass. J Bone Miner Res 1997; 12: 676-82.

Smi89 Smith EL, Gilligan C, Smith PE, e.a. Calcium supplementation and bone loss in middle-aged women. Am J Clin Nutr 1989; 50: 833-42.

Spe82 Spencer H, Kramer L, Osis D. Factors contributing to calcium loss in aging. Am J Clin Nutr 1982; 36: 776-87.

Spe84 Spencer H, Kramer L, Lesniak M, e.a. Calcium requirements in humans. Report of original data and a review. Clin Orthop Relat Res 1984; 184: 270-80.

Spe87 Specker BL, Tsang RC, Ho M, e.a. Effect of vegetarian diet on serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations during lactation. Obstet Gynecol 1987; 70: 870-4.

Spe94 Specker BL, Vieira NE, O'Brian KO, e.a. Calcium kinetics in lactating women with low and high calcium intakes. Am J Clin Nutr 1994; 59: 593-9.

Sto98 Storm D, Eslin R, Porter ES, e.a. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3817-25.

Sul97 Suleiman S, Nelson M, Li F, e.a. Effect of calcium intake and physical activity level on bone mass and turnover in healthy, white, postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1997; 66: 937-43.

Tee95 Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, e.a. Peak bone mass in young women. J Bone Miner Res 1995; 10: 711-5.

Was96 Wastney ME, Smith D, Martin R, e.a. Differences in calcium kinetics between adolescent girls and young women. Am J Physiol 1996; 271: R208-R16.

Wea94 Weaver CM. Age related calcium requirements due to changes in absorption and utilization. J Nutr 1994; 124: 1418S-25S.

Wea95 Weaver CM, Martin BR, Plawecki KL, e.a. Differences in calcium metabolism between adolescent and adult females. Am J Clin Nutr 1995; 61: 577-81.

Wea99 Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. Am J Clin Nutr 1999; 70 (Suppl 1): 543S-8S.

Wel94 Welten DC, Kemper HCG, Post GB, e.a. Weight bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. J Bone Miner Res 1994; 9: 1089-96.

Wel95 Welten DC, Kemper HCG, Post GB, e.a. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle-aged females and males. J Nutr 1995; 125: 2802-13.

Whi97 Whiting SJ, Wood RJ. Adverse effects of high-caclium diets in humans. Nutr Rev 1997; 55: 1-9.

Woo90 Wood RJ, Zheng JJ. Milk consumption and zinc retention in postmenopausal women. J Nutr 1990; 120: 398-403.

Zar89 Zarkadas M, Gougeon-Reyburn R, Marliss EB, e.a. Sodium chloride supplementation and urinary calcium excretion in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1088-94.

Zem88 Zemel MB. Calcium utilization: effect of varying level and source of dietary protein. Am J Clin Nutr 1988; 48: 880-3.

Zie83 Ziegler EE, Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in infancy. J Pediatr Gastro-enterol Nutr 1983; 2: 288-94

3.1 Inleiding *84*
3.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen *84*
3.1.2 Fysiologische betekenis *84*
3.1.3 Deficiëntieverschijnselen *85*
3.1.4 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten *86*

3.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden *86*
3.2.1 Voedingsfactoren *86*
3.2.2 Overige factoren *87*

3.3 Adequate innemingen *90*
3.3.1 Afleidingsmethoden *90*
3.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 11 maanden *90*
3.3.3 Leeftijdsgroep 1 tot en met 3 jaar *92*
3.3.4 Leeftijdsgroep 4 tot en met 18 jaar *93*
3.3.5 Leeftijdsgroep 19 tot en met 50 jaar *94*
3.3.6 Leeftijdsgroep 51 tot en met 70 jaar *94*
3.3.7 Leeftijdsgroep 71 jaar en ouder *95*
3.3.8 Zwangerschap *98*
3.3.9 Lactatie *99*

3.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming *100*

3.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen *101*

Hoofdstuk **3**

Vitamine D

Vitamine D

Veelgebruikte begrippen

Vitamine D2
: ergocalciferol = vorm van vitamine D die voorkomt in voedingsmiddelen zoals bepaalde paddestoelen

Vitamine D3
: cholecalciferol = in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong voorkomende vorm van vitamine D; tevens de vorm die de huid produceert uit previtamine D3 ofwel precholecalciferol, onder invloed van ultraviolet licht

25Hydroxyvitamine D
: calcidiol = in de lever uit vitamine D2 of D3 geproduceerde, niet tot zeer gering actieve metaboliet van vitamine D; parameter voor de vitamine D-status

1,25Dihydroxyvitamine D
: calcitriol = in de nieren uit calcidiol geproduceerde metaboliet van vitamine D; stimuleert de actieve absorptie van calcium in de darm

3.1 Inleiding

3.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen

‘Vitamine D’ is een verzamelnaam voor steroïden die dezelfde biologische activiteit hebben als het — in vet oplosbare — vitamine D3 (cholecalciferol).* De voeding is niet de enige bron van vitamine D; een andere bron is de productie van vitamine D in de huid onder invloed van ultraviolet licht. Vitamine D is dus feitelijk geen vitamine maar een prohormoon (zie 3.1.2).

Vitamine D kan onder invloed van licht en zuurstof reeds bij kamertemperatuur oxideren. Tegen hoge temperaturen en zure of basische milieus is het wel bestand. Opslag en bewerking van voedingsmiddelen hebben in het algemeen geen invloed op de activiteit van vitamine D.

3.1.2 Fysiologische betekenis

Onder invloed van ultraviolette straling (van de zon of van solaria), vooral die met een golflengte van 290-320 nm, zet de huid het — in ruime hoeveelheden beschikbare — 7dehydrocholesterol om in precholecalciferol (previtamine D3) en vervolgens in cholecalciferol (vitamine D3). De aangemaakte hoeveelheid vitamine D, in sommige gevallen voldoende om geheel in de behoefte te voorzien, hangt af van de blootstellingsduur en de pigmentatie van de huid, de blootgestelde huidoppervlakte, de leeftijd, en de intensiteit en golflengte van de straling (zie ook 3.2). Hypervitaminose D ten gevolge van langdurige blootstelling aan zonlicht komt niet voor; in die situatie worden namelijk vitamine D-metabolieten gevormd die niet actief zijn (Fra95, Hol94b, Hol95).

Voor zover de productie van vitamine D in de huid niet in de behoefte voorziet, is het nodig vitamine D via de voeding op te nemen. Het onderste deel van de dunne darm absorbeert vitamine D. De lever zet het vervolgens om in 25hydroxycalciferol (calcidiol), hetgeen de nieren omzetten in het fysiologisch actieve 1,25dihydroxycalciferol (calcitriol) (Fra95).

Zoals gezegd vindt in de huid aanmaak plaats van vitamine D3. Ook het meeste vitamine D in de voeding is in de D3-vorm; daarnaast bevat de voeding een andere vorm van het vitamine, namelijk D2. Vitamine D2 verhoogt de calcidiolspiegel in het serum in mindere mate dan vitamine D3 dat doet (Tra98). Calcidiol en calcitriol hebben, in het serum, een halfwaardetijd van respectievelijk 10 tot 20 dagen en 3 tot 6 uur (Ber97).

---

* Eén microgram cholecalciferol komt overeen met 40 Internationale Eenheden (FAO70).

De calcidiolspiegel is het hoogst aan het eind van de zomer en het laagst aan het eind van de winter (Dev81, Doc98, Har98). Het lichaam kan een bepaalde hoeveelheid in de zomer geproduceerd calcidiol in vet- en spierweefsel vasthouden om in de winter te gebruiken (Maw72, She97). Bij een inadequate vitamine D-voorziening houdt het lichaam de calcitriolspiegel, in tegenstelling de spiegel van calcidiol, in eerste instantie binnen nauwe grenzen (DeL90).

Calcitriol speelt een belangrijke rol in de regulatie van de calciumconcentratie in de extracellulaire ruimte (Fra95, She97). Hierbij zijn drie orgaansystemen betrokken: de darm, het skelet en de nieren. Een daling van de calciumspiegel stimuleert de bijschildklieren tot afgifte van parathormoon. Dit hormoon stimuleert de omzetting van calcidiol in calcitriol in de nieren, hetgeen de calciumabsorptie in de darm verhoogt. Zowel parathormoon als calcitriol stimuleren de resorptie van calcium uit het skelet, evenals de tubulaire reabsorptie van calcium in de nieren. Op deze wijze neemt een te lage calciumspiegel weer toe. Evident is echter dat dit op de langere termijn leidt tot verlies van botmassa, en een grotere kans op fracturen.

Behalve de darm, het skelet en de nieren, beïnvloedt calcitriol vele andere weefsels. Zo speelt calcitriol tevens een rol bij de differentiatie van epitheelcellen en van cellen van het immuunsysteem, en bij de spierfunctie.

3.1.3 Deficiëntieverschijnselen

Klinische deficiëntie

Bij kinderen resulteert vitamine D-deficiëntie in rachitis (‘Engelse ziekte’). In voorstadia hiervan kan de spierspanning verlaagd zijn en scheidt het lichaam via de urine aminozuren uit (Mil84). Hieraan ten grondslag liggen lage calcium-, calcidiol- en calcitriolspiegels, en een verhoogde spiegel van parathormoon. Ernstigere gevolgen zijn stoornissen in de botmineralisatie en in de groei, welke vervormingen van het skelet kunnen veroorzaken. Karakteristiek daarbij is een lage verhouding tussen de gehaltes in het bot aan anorganisch en organisch materiaal.

Rachitis kan tevens bekkenvernauwing tot gevolg hebben, en daardoor bij vrouwen problemen veroorzaken bij bevallingen. Ook bij volwassenen leidt een tekort aan vitamine D tot een verminderde botmineralisatie. Dit heeft osteomalacie tot gevolg, ook wel beenverweking genoemd, met als belangrijkste gevolgen spierzwakte, botpijn en botverkrommingen (Wau99).

Subklinische deficiëntie

De calcidiolspiegel wordt vooral bepaald door de som van de vitamine D-voorziening via de voeding en de productie in de huid (Why79), en door een zekere lichaamsvoorraad aan vitamine D (Maw72, She97; zie ook 3.1.2). Daarom is de calcidiolspiegel een geschikte maat voor de vitamine D-status; een lage spiegel is indicatief voor subklinische deficiëntie aan vitamine D (Bou83, She97).

In diverse onderzoeken, bij volwassenen maar ook bij pasgeborenen, bleek de calcidiolspiegel alleen bij waarden *lager* dan 30 nmol/l samen te hangen met de calcitriolspiegel en met de botdichtheid (Bou87, Lip88, Oom94, Oom95, Zeg97). Dit wijst erop dat het verhogen van de calcidiolspiegel *boven* 30 nmol/l de botdichtheid en het fractuurrisico niet beïnvloedt; 30 nmol/l is dan ook de internationaal meest geaccepteerde streefwaarde (Fra78, Lip88, Nor98). Recent is betoogd dat de vorming en handhaving van het skelet pas optimaal zijn bij een calcidiolspiegel vanaf 50 (Jon99), of zelfs 80 à 120 nmol/l (Hea99, Vie99). De commissie meent echter dat de onderbouwing hiervan op dit moment nog onvoldoende is, en handhaaft vooralsnog de streefwaarde van 30 nmol/l.

3.1.4 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten

De commissie beschouwt osteoporose als de belangrijkste aandoening waarvan de vitamine D-status het ontstaan beïnvloedt. Bij personen met osteoporose is de botsamenstelling normaal, maar de botmassa verminderd. De kans op verkrommingen is daardoor niet verhoogd, maar die op fracturen wel. Er zijn sterke aanwijzingen dat het verhogen van de vitamine D-voorziening, boven de niveaus die nodig zijn om rachitis en osteomalacie te voorkomen, bijdraagt aan de vorming en het behoud van een sterk skelet, en daardoor aan de preventie van fracturen. In paragraaf 3.3 gaat de commissie hier nader op in.

3.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden

3.2.1 Voedingsfactoren

Biologische beschikbaarheid

Het lichaam absorbeert gemiddeld ongeveer 50% van het in de voeding aanwezige vitamine D (Ber97, Mil84). De absorptie uit voedingssupplementen is 55 tot 99% (Tho66).

Calcium

De absorptie van calcium in de darm is deels een actief, van vitamine D-afhankelijk proces, en deels een passief, níet van vitamine D-afhankelijk proces. Bij een hoge calciuminneming is het absorptie*percentage* weliswaar gering, maar is de passieve absorptie in absolute zin hoog. In die situatie is de noodzaak voor actieve absorptie, en dus de behoefte aan vitamine D relatief gering. De vitamine D-behoefte is dus invers gerelateerd aan de calciuminneming. De aanbevelingen van de commissie zijn primair van toepassing op situaties waarin de calciuminneming adequaat is.

Voedingsvezel

Bij Aziatische immigranten in Engeland is het effect onderzocht van het verhogen van de inneming van voedingsvezel van ongeveer 20 tot 40 g/dag (Bat83). Dit bekortte de biologische halfwaardetijd van calcidiol in het serum met 30%; om deze bekorte halfwaardetijd te compenseren is naar schatting {[100 / (100-30)] x 100} - 100 = 40% extra vitamine D nodig. Het is niet bekend hoe in het traject van 20 tot 40 gram vezel per dag de behoefte aan vitamine D afhangt van de inneming van vezel. Naar schatting heeft echter minder dan 2,5% van de bevolking een inneming van voedingsvezel groter dan 40 g/dag (Hul98). Derhalve houdt de commissie in haar aanbevelingen betreffende vitamine D geen rekening met de inneming van voedingsvezel.

3.2.2 Overige factoren

Huidkleur

Het melaninegehalte van de huid bepaalt de huidkleur (Cle82, Har98, Nor98). Het heeft tevens grote invloed op de mate waarin ultraviolet licht doordringt in de dieper gelegen huidweefsels, waar de productie van vitamine D plaatsvindt (Cle82). Om bij negroïde mensen eenzelfde stijging in de calcidiolspiegel te veroorzaken als bij Kaukasische, is een zesmaal hogere dosis straling nodig (Cle82). Bij ruime blootstelling aan zonlicht loopt de vitamine D-status van negroïde personen echter geen gevaar (Ano84, Cle82, Hol81a, Pre97). Bij een beperkte blootstelling aan zonlicht, zoals in Nederland in de winter, kan bij mensen met een sterk gepigmenteerde huid wel relatief snel een inadequate vitamine D-status ontstaan (Meu88, Vel86). Het spreekt voor zich dat dit alleen geldt bij een beperkte vitamine D-voorziening via de voeding.

Leeftijd

Met het vorderen van de leeftijd wordt onder andere de huid dunner. Dientengevolge is het vermogen van de huid om vitamine D te produceren bij personen ouder dan 65 jaar slechts een vierde tot een derde van dit vermogen bij personen van 20 tot 30 jaar (Hol89, Hol90, Lip96a, Mac85). Ondanks deze afname bleek bij gemiddeld 85-jarige personen het gedurende vijf minuten per dag blootstellen van 0,1 m^2 huid (ongeveer 6% van het totale oppervlak ofwel een oppervlakte ter grootte van ongeveer de handen en het gezicht) aan ultraviolet kunstlicht even effectief in het verbeteren van de vitamine D-status als orale suppletie met 10 µg/dag (Che98). Gegeven het normaliter bij ouderen verminderde vermogen van de huid om vitamine D te produceren, was het effect van ultraviolet licht bij genoemde groep aanzienlijk.

Met dezelfde snelheid als waarmee de nierfunctie afneemt met het ouder worden, lijkt het vermogen van de nier om calcidiol om te zetten in calcitriol af te nemen (Cle86, Tsa84). Verder zijn er aanwijzingen dat bij ouderen de invloed van vitamine D op de calciumabsorptie verminderd is (Ebe94**,** Hol86).

Geslacht

Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat de vitamine D-behoefte bij mannen anders is dan bij vrouwen.

Genetische constitutie

Het effect van vitamine D op de botdichtheid — en daardoor ook op de vitamine D-behoefte — blijkt, behalve van een genetische factor als huidkleur, nog van andere genetische factoren af te hangen (Gra97).

Blootstelling aan zonlicht

Onder een bewolkte hemel is de blootstelling aan ultraviolette straling ongeveer 30% minder dan in de zon (Jon79). Glas en een aantal soorten plastic absorberen ultraviolette straling geheel (Hol95). De productie van vitamine D in de huid is, logischerwijs, gering bij mensen die weinig buiten komen, waaronder veel bewoners van verpleeghuizen. Hetzelfde geldt voor personen die, bijvoorbeeld om religieuze redenen, slechts een gering deel van de huid onbedekt laten.

Op hogere geografische breedte is het zonlicht minder intens en zijn — in de winter — de dagen korter. Daardoor is — vooral ’s winters — de calcidiolspiegel lager en die van parathormoon hoger (Dev81, Doc98, Har98, Hol95, Jut81, Vik80).

Bij zuigelingen jonger dan zes maanden die geen vitamine D-suppletie kregen is nagegaan hoe lang zij in de buitenlucht moesten verblijven om een calcidiolspiegel hoger dan 28 nmol/l te handhaven (Spe85). Daarvoor bleek, met alleen de handen en het gezicht onbedekt en op 38° noorderbreedte, dagelijks een periode van gemiddeld 25 minuten nodig te zijn; met alleen een luier aan was vijf minuten genoeg.

Op relatief lage geografische breedte, maar ook op hogere breedte in de zomer, zou bij volwassenen het dagelijks gedurende tien minuten aan zonlicht blootstellen van handen en gezicht (ongeveer 6% van de huid ofwel 0,1m^2) een vergelijkbaar effect op de calcidiolspiegel hebben als een orale dosis vitamine D van 10 µg (DeL93). Blootstelling van ongeveer 5% van de huid aan ultraviolet kunstlicht, driemaal per week gedurende drie minuten, resulteerde bij jonge volwassenen in een vitamine D-productie van 11 µg/dag (Dav82). Dit komt globaal overeen met eerder genoemde bevindingen bij ouderen (Che98). Laatstgenoemde bevindingen samen suggereren dat zelfs bij ouderen de vitamine D-productie bij langdurige blootstelling — in de orde van grootte van een uur of meer — aan ultraviolet licht meer dan 200 µg/dag kan bedragen (Vie99).

Bij jonge volwassenen bleek blootstelling van het hele lichaam aan een dosis zonlicht waarbij zonnebrand ontstond hetzelfde effect op de calcidiolspiegel te hebben als een orale vitamine D-inneming van 250 à 625 µg (Hol94a). Bij oudere Kaukasische vrouwen op Curaçao was de calcidiolspiegel vergelijkbaar met die van oudere Kaukasische vrouwen in Nederland die gedurende een jaar 20 µg vitamine D per dag innamen (Lip88).

Zoals gezegd resulteert zelfs bij ouderen een geringe blootstelling aan ultraviolet licht reeds tot een vitamine D-productie van ongeveer 10 µg/dag (Che98). Op basis van deze en andere hier besproken gegevens meent de commissie dat het dagelijks gedurende 15 minuten buitenshuis vertoeven met ten minste de handen en het gezicht onbedekt — verder aangeduid als ‘gebruikelijke blootstelling aan zonlicht’ — bij het grootste deel van de bevolking een vitamine D-productie levert van, gemiddeld over het hele jaar, ten minste 2,5 tot 5 µg/dag.

Roken

Volgens de resultaten van een recent observationeel onderzoek door Brot en medewerkers, evenals andere — maar niet alle — door hen beschreven onderzoeksbevindingen, is de calcidiolspiegel bij rokers lager dan bij niet-rokers (Bro99); dit geldt ook wanneer men rekening houdt met andere verschillen tussen rokers en niet-rokers. Eén en ander suggereert dat roken de behoefte aan vitamine D verhoogt. Gezien de variatie in behoefte waarmee de commissie reeds rekening houdt, acht de commissie de vastgestelde aanbevelingen ook voor rokers adequaat.

3.3 Adequate innemingen

3.3.1 Afleidingsmethoden

In deze paragraaf schat de commissie het niveau van vitamine D-inneming tot welk — verder — verhogen van de inneming de kans dat iemand een fractuur krijgt vermindert. Genoemd niveau duidt zij aan als ‘adequate inneming’ (zie 1.2.3). De basis van deze schattingen vormen gegevens over de relatie tussen enerzijds de vitamine D-inneming en anderzijds de calcidiolspiegel, de botdichtheid en het fractuurrisico.

Bij een geringe productie in de huid is een hogere inneming van vitamine D via de voeding wenselijk dan bij een hoge productie in de huid. Daarom specificeert de commissie de adequate innemingen niet alleen naar leeftijd, zwangerschap en lactatie, maar ook naar de mate waarin de huid vitamine D produceert. Zij onderscheidt enerzijds mensen met een donkere huidkleur en/of geen gebruikelijke blootstelling aan zonlicht, en anderzijds mensen met een lichte huidkleur en een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht (zie ook 3.2).

Omdat de productie in de huid afneemt met het ouder worden, is bij ouderen het verschil in adequate inneming tussen de genoemde twee categorieën kleiner dan bij jongeren. Voorts wijst de commissie erop dat, om schijnnauwkeurigheid te vermijden en in navolging van ondermeer Amerikaanse aanbevelingen (IOM97), alle aanbevelingen veelvouden van 2,5 µg/dag bedragen. Tabel 3.1 beschrijft per categorie de bij het vaststellen van de voedingsnormen gehanteerde criteria, en geeft de normen zelf weer.

3.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 11 maanden

Vitamine D in moedermelk

Moedermelk bevat slechts kleine hoeveelheden vitamine D, waarvan ten minste driekwart in de vorm van calcidiol. De totale vitamine D-activiteit in moedermelk bedraagt naar schatting 0,4 à 0,6 µg/l; koemelk bevat overigens iets meer vitamine D: 0,7 à 1,0 µg/l (Hol81b, Lee80). Volgens ander dan voornoemd onderzoek bevat moedermelk alleen gedurende de eerste dagen na de bevalling ongeveer 0,4 µg/l, daarna minder dan 0,1 µg/l (Nak88). De commissie acht genoemde vitamine D-gehaltes verre van toereikend om een adequate vitamine D-status bij de zuigeling te bereiken en in stand te houden. Zuigelingen zijn daarom afhankelijk van blootstelling aan zonlicht, van de in de prenatale fase aangelegde vitamine D-voorraad, maar bovenal van suppletie met vitamine D (als afzonderlijk supplement of toegevoegd aan flesvoeding).

Serumcalcidiolspiegel

Bij zuigelingen met een inneming van 2,5 µg/dag was, in afwezigheid van zonlicht, de calcidiolspiegel ongeveer net zo laag als bij zuigelingen met rachitis (Spe92). In combinatie met een beperkte blootstelling aan zonlicht zou een inneming van 2,5 µg/dag echter wel voldoende zijn om rachitis te voorkomen (Gla49, Spe92).

Een groep zuigelingen met een lichte huidkleur die gemiddeld 35 minuten per dag buiten kwam had een vitamine D-inneming van gemiddeld 2,5 à 5 µg/dag. Van hen had 30 tot 35% een calcidiolspiegel lager dan 27 nmol/l (Gre82, Spe92). Een inneming van 2,5 tot 5 µg/dag lijkt voor de meeste zuigelingen dus niet voldoende. Ander onderzoek in Ohio, Verenigde Staten, laat zien dat zonder suppletie de calcidiolspiegel daalt in de winter, terwijl deze bij suppletie met 10 µg niet daalt (Gre82).

Het verhogen van de inneming met 7,5-10 µg/dag verhoogde de calciumretentie en de groeisnelheid; verhogen met 20 µg/dag had hetzelfde effect (Jea50). In dit onderzoek, uitgevoerd in een gebied met een zonnig klimaat, was niet duidelijk in hoeverre de zuigelingen van zonlicht hadden geprofiteerd. Volgens ander onderzoek had 64% van Franse pasgeborenen een calcidiolspiegel lager dan 30 nmol/l. Vitamine D-suppletie met 25 µg/dag resulteerde binnen een maand in spiegels hoger dan 30 nmol/l (Zeg97).

Bij te vroeg geboren zuigelingen die flesvoeding kregen had het gedurende de eerste 6 tot 12 maanden verhogen van de vitamine D-inneming tot meer dan 4 µg/dag geen effect op de calcidiol- en calcitriolspiegels en de groei (Koo95). Noorse zuigelingen die — via flesvoeding — 7,5 µg innamen hadden allen een calcidiolspiegel hoger dan 28 nmol/l (Mar91). Van een groep Koreaanse zuigelingen die flesvoeding kregen had 94% een dergelijke spiegel; bij zuigelingen met borstvoeding gold dit in slechts 56% van de gevallen (Par98).

Adequate inneming

Volgens de commissie impliceren de hiervoor beschreven onderzoeksgegevens dat 7,5 µg/dag bij een groot deel van de zuigelingen een adequate vitamine D-status tot gevolg heeft. Om een dergelijke status bij het overgrote deel te bereiken, mede gelet op de zeer hoge groeisnelheid van zuigelingen, stelt de commissie de adequate inneming vast op 10 µg/dag (bij afwezigheid van vitamine D-productie in de huid; tabel 3.1). Voor zuigelingen met een lichte huidkleur en een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht stelt de commissie de adequate inneming vast op 5 µg/dag (tabel 3.1).

Tabel 3.1 Voedingsnormen voor vitamine D, µg/dag

categorie	afleidingsmethode	adequate inneming		aanvaardbare bovengrens
		geen blootstelling zonlicht	gebruikelijke blootstelling zonlicht[a]	
0 tot en met 11 maanden	serumcalcidiolspiegel	10	5	25
1 tot en met 3 jaar	serumcalcidiolspiegel	10	5	50
4 50 jaar	serumcalcidiolspiegel	5	2,5	50
51 tot en met 60 jaar	serumcalcidiolspiegel, botmassa	10	5	50
61 tot en met 70 jaar	serumcalcidiolspiegel, botmassa	10	7,5	50
71 jaar en ouder	serumcalcidiolspiegel, botmassa, fracturen	15	12,5	50
zwangerschap en lactatie	serumcalcidiolspiegel	10	7,5	50

[a] dagelijks gedurende 15 minuten in de buitenlucht vertoeven met ten minste de handen en het

3.3.3 *Leeftijdsgroep 1 tot en met 3 jaar*

In Nederland en andere Noord-Europese landen is, door de invoering van vitamine D-suppletie bij zuigelingen en jonge kinderen, rachitis vrijwel verdwenen. De noodzaak van suppletie met vitamine D bij jonge kinderen is evident. Rachitis is namelijk veelvuldig waargenomen bij kinderen die geen vitamine D-supplement gebruikten, vooral tot de leeftijd van 7 jaar en zelfs in zeer zonnige gebieden (FAO70, Nij82, Sch82).

Van in Engeland verblijvende tweejarige kinderen afkomstig uit Bangladesh, India en Pakistan had 20 tot 35% een serumcalcidiolspiegel lager dan 25 nmol/l; bij autochtone kinderen kwam dit maar bij 1% voor. De allochtone kinderen die vitaminesupplementen gebruikten hadden aanzienlijk hogere calcidiolspiegels dan degenen die dat niet deden (Law99, Wha99).

Adequate inneming

De commissie acht het niet aannemelijk dat 1- tot 3-jarigen minder vitamine D nodig hebben dan zuigelingen. Om deze reden, gezien bovenstaande gegevens en gelet op de bij 1- tot 3-jarigen eveneens hoge groeisnelheid, stelt de commissie voor deze kinderen de adequate inneming vast op 10 µg/dag. Dit geldt bij afwezigheid van blootstelling aan zonlicht; voor kinderen met een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht en een lichte huidkleur acht zij 5 µg/dag adequaat.

3.3.4 *Leeftijdsgroep van 4 tot en met 18 jaar*

Tussen het vierde en achttiende levensjaar vormt het lichaam het grootste deel van de piekbotmassa. Daarom is de vitamine D-status, die van invloed is op de vorming van de botmassa, in deze periode van groot belang (Bon91, Mat94, Rec92, Tee95).

Bij autochtone kinderen in Nederland blijkt de serumcalcidiolspiegel zelden lager te zijn dan 13 nmol/l. Van 8- en 11-jarige kinderen met een donkere huid in Nederland, daarentegen, had aan het eind van de winter en in het vroege voorjaar respectievelijk 8 en 25% een calcidiolspiegel lager dan 13 nmol/l (Meu88, Vel86). Een groep 12- tot 17-jarige Turkse kinderen — met een enigszins donkere huid en woonachtig in Turkije — had een gemiddelde inneming van 2,0 µg/dag. De calcidiolspiegel bij jongens en meisjes was respectievelijk 31±2 en 18±1 nmol/l. Mogelijk verklaart een geringe blootstelling aan zonlicht mede deze — bij een groot deel van de kinderen — inadequate calcidiolspiegels (Gül87).

Ander onderzoek had betrekking op kinderen met een lichte huidkleur die op 60° noorderbreedte woonden en regelmatig buiten kwamen, en werd uitgevoerd in de maand maart. Een subgroep van deze kinderen had een gemiddelde vitamine D-inneming en calcidiolspiegel van respectievelijk 2,5 µg/dag en 55±4 nmol/l; bij een andere subgroep bedroegen deze waarden 12,5 µg/dag en 74±5 nmol/l (Aks82). Dit suggereert dat een vitamine D-inneming van 2,5 µg/dag bij regelmatige blootstelling aan zonlicht voor de meeste kinderen adequaat was. Een groep Finse meisjes van 9 tot 15 jaar had een vitamine D-inneming van gemiddeld 3-4 µg/dag. In de winter, vóór suppletie met 10 µg/dag gedurende drie maanden, had 43% een calcidiolspiegel lager dan 30 nmol/l (Leh99). Na suppletie persisteerde bij 37% van de meisjes een dergelijke lage spiegel; de suppletie had dus een gering effect. Bij Australische 8-jarige kinderen met een gemiddelde vitamine D-inneming van slechts 1 µg/dag was de calcidiolspiegel gemiddeld zelfs 79 nmol/l, en slechts 10% had een spiegel lager dan 50 nmol/l (Jon99). Ruime blootstelling aan zonlicht bij deze kinderen met een lichte huid verklaart waarschijnlijk waarom, ondanks de geringe inneming van vitamine D, de calcidiolspiegels vrij hoog waren.

Adequate inneming

Op basis van deze gegevens, en gezien de bij deze groep lagere groeisnelheid dan bij kinderen tot 4 jaar, stelt de commissie de adequate inneming vast op 5 µg/dag bij afwezigheid van blootstelling aan zonlicht. Bij gebruikelijke blootstelling aan zonlicht en een lichte huidkleur acht zij een inneming van 2,5 µg/dag adequaat.

3.3.5 *Leeftijdsgroep 19 tot en met 50 jaar*

In een onderzoek bij 30 jonge mannen die twee maanden in een onderzeeboot verbleven bleek dat degenen bij wie de serumcalcidiolspiegel was gedaald een gemiddelde vitamine D-inneming van 1,4 µg/dag hadden gehad, terwijl bij degenen waarbij de spiegel was toegenomen de gemiddelde inneming 4,3 µg/dag bedroeg (Gil82). Dit suggereert dat de inneming die gemiddeld nodig is om een daling van de calcidiolspiegel te voorkomen — bij afwezigheid van zonlicht — ruim 4 µg/dag bedraagt. Omdat de verdeling van de vitamine D-inneming echter scheef was — de hoogste inneming bedroeg 20 µg/dag — acht de commissie het mogelijk dat gemiddeld minder dan 4 µg/dag nodig is.

Van een groep vrouwen in Nebraska, Verenigde Staten, met een gemiddelde vitamine D-inneming van 3,3 µg/dag, had 6% een calcidiolspiegel lager dan 30 nmol/l (Kin97). In een andere groep — in Boston — met een inneming van 5 à 10 µg/dag had 42% een calcidiolspiegel lager dan het door de onderzoekers gehanteerde afkappunt van 37 nmol/l (Tho98). Deze groep bestond uit in een ziekenhuis opgenomen patiënten zonder bekende risicofactoren voor een inadequate vitamine D-status.

Adequate inneming

De hiervoor beschreven bevindingen van Thomas en medewerkers suggereren dat een vitamine D-inneming van minstens 5 à 10 µg/dag wenselijk is (Tho98). Omdat dit een groep patiënten betrof die mogelijk een minder goede vitamine D-status hadden dan niet in het ziekenhuis opgenomen leeftijdgenoten, baseert de commissie zich vooral op de bevindingen van Gilman en medewerkers en die van Kinyamu en medewerkers (Gil82, Kin97). Deze zijn namelijk redelijk in overeenstemming met elkaar, en met gegevens over andere leeftijdsgroepen.

De commissie stelt, bij afwezigheid van blootstelling aan zonlicht, de adequate inneming vast op 5 µg/dag. Wanneer er sprake is van een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht en een lichte huidkleur, acht zij een inneming van 2,5 µg/dag adequaat. Voor zwangere en lacterende vrouwen gelden afwijkende adequate innemingen (3.3.8, 3.3.9).

3.3.6 *Leeftijdsgroep 51 tot en met 70 jaar*

Veranderingen in de hormoonhuishouding ten gevolge van de menopauze leiden tot verlies van botmassa. Er zijn aanwijzingen dat het onderdrukken van seizoensvariatie in de serumspiegels van calcidiol en parathormoon dit verlies beperkt. Bij gemiddeld 58-jarige vrouwen in Massachusetts was deze variatie niet meer waarneembaar bij vitamine D-innemingen hoger dan 5,5 µg/dag (Kra89).

Er zijn ook gegevens beschikbaar van interventie-onderzoek gericht op de botmassa zelf. Bij gemiddeld 64-jarige vrouwen resulteerde een vitamine D-inneming van 20 µg/dag — gedurende twee jaar — in een lagere snelheid van botverlies dan een inneming van 5 µg/dag (Daw95). Ook het gedurende één jaar verhogen van de vitamine D-inneming van 2,5 tot 12,5 µg/dag reduceerde het verlies van botmassa (Daw91). Deelnemers aan de drie hier genoemde onderzoeken waren mobiele, blanke, postmenopauzale vrouwen.

Adequate inneming

Betrouwbare gegevens over mannen in deze leeftijdsgroep ontbreken. De commissie kent echter geen duidelijke aanwijzingen dat de vitamine D-behoefte bij mannen substantieel afwijkt van die bij vrouwen. De bevindingen van Krall en medewerkers impliceren dat een vitamine D-inneming van 5 µg/dag adequaat is voor 51- tot 60-jarigen met een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht en een lichte huid (Kra89); voorts zijn de resultaten van een onderzoek van Dawson-Hughes hiermee verenigbaar (Daw91).

Met het ouder worden neemt het vermogen van de huid om vitamine D te produceren geleidelijk af (zie 3.2.2). Om deze reden stelt de commissie voor 61- tot 70-jarigen, eveneens met een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht en een lichte huidkleur, een hogere adequate inneming van 7,5 µg/dag vast. De bevindingen van Dawson-Hughes en medewerkers zijn hiermee in overeenstemming (Daw95).

Gegevens omtrent de adequate inneming bij afwezigheid van blootstelling aan zonlicht ontbreken. De commissie acht het aannemelijk dat een hogere inneming dan bij de jongere leeftijdsgroepen gewenst is, en stelt een adequate inneming van 10 µg/dag vast. Omdat zonder blootstelling aan zonlicht het afnemende vermogen van de huid om vitamine D te produceren geen rol speelt, maakt zij voor deze situatie geen onderscheid tussen 51- tot 60- en 61- tot 70-jarigen.

3.3.7 Leeftijdsgroep 71 jaar en ouder

Serumcalcidiolspiegel

Volgens onderzoek uit de jaren tachtig is bij ouderen zonder blootstelling aan zonlicht een vitamine D-inneming van 4 en 7,5 µg/dag nodig om een calcidiolspiegel hoger dan respectievelijk 20 (New85) of 30 (Lip87) nmol/l te handhaven. Recentere gegevens laten zien dat bij slechts 2 tot 4% van een groep gemiddeld 71-jarige, mobiele vrouwen de calcidiolspiegel lager was dan 30 nmol/l, terwijl hun vitamine D-inneming gemiddeld niet meer dan 3,5 µg/dag bedroeg (Kin97, Kin98). Bij degenen die — een onbekende hoeveelheid — vitamine D-supplementen gebruikten kwam een lage calcidiolspiegel nog

minder voor (< 1%; Kin98). Van een groep 67- tot 95-jarigen, die voor het merendeel wekelijks ten minste enkele uren buiten kwamen en een gemiddelde vitamine D-inneming van ongeveer 5 µg/dag hadden, had 6% van de mannen en 15% van de vrouwen een calcidiolspiegel lager dan 37,5 nmol/l (Jac97). Tot een niveau van 10 µg/dag hing bij mannen de vitamine D-inneming samen met de calcidiolspiegel; bij vrouwen was dit ook bij hogere innemingen het geval.

Bij Nederlandse, niet-zelfstandig wonende ouderen met een onbekende gebruikelijke inneming van vitamine D, bleek suppletie met 10 µg/dag de gemiddelde calcidiolspiegel te verhogen van 20 tot 65 nmol/l. Het verdubbelen van de dosis resulteerde slechts in een geringe verdere stijging tot 80 nmol/l (Lip88). Ook 63- tot 83-jarige blanke vrouwen die gedurende langere tijd op Curaçao woonden hadden dergelijke hoge calcidiolspiegels (mediaan: 75 nmol/l; Dub93). Geen van de 20 deelneemsters aan laatstgenoemd onderzoek — dus minder dan 5% van de onderzochte groep — vertoonde tekenen van doorgemaakte wervelfracturen; bij op hogere breedtegraden woonachtige vrouwen van dezelfde leeftijd komen deze juist vaak voor.

Botdichtheid en fracturen

Volgens schattingen op basis van observationele gegevens kan vitamine D-suppletie 12 tot 17% van osteoporotische fracturen voorkomen (Oom94). Voor 65- tot 75-jarigen die zelden van zonlicht profiteren, evenals voor alle personen ouder dan 75 jaar, heeft de Voedingsraad een vitamine D-inneming van 7,5-10 µg/dag aanbevolen (VR95). Een recenter advies van de Gezondheid sluit hierbij aan (GR98). Het stellen van een dergelijke adequate inneming impliceert dat suppletie of — verdere — verrijking van voedingsmiddelen in veel gevallen wenselijk is.

Uit de in tabel 3.2 beschreven bevindingen blijkt niet direct of — en zo ja, in hoeverre — de gevonden effecten toe te schrijven zijn aan suppletie met vitamine D, aan suppletie met calcium of aan suppletie met de combinatie van beide. In het hierna volgende beredeneert de commissie de aannemelijkheid van deze drie mogelijkheden.

Met de gecombineerde bevindingen van enerzijds Chapuy en medewerkers (Cha92, Cha94; dagelijkse suppletie met 20 µg vitamine D en 1,2 g calcium; resultaat: vermindering fractuurincidentie) en Dawson-Hughes e.a. (Daw97; 17,5 µg vitamine D en 0,5 g calcium; resultaat: vermindering fractuurincidentie), en anderzijds Lips e.a. (Lip96b; 10 µg vitamine D zonder calcium; resultaat: geen vermindering fractuurincidentie) zijn verscheidene conclusies verenigbaar: òf calciumsuppletie, òf vitamine D-suppletie in doses hoger dan 10 µg/dag, òf de combinatie van beide is effectief. Het hierbij betrekken van de bevindingen van Heikinheimo e.a. (Hei92; jaarlijkse injectie

Tabel 3.2 Interventie-onderzoek naar vitamine D-inneming en fractuurrisico bij ouderen.

	deelnemers					interventie				
onderzoek	N	woonsituatie	leeftijd, jaar	% man	habituele calcium-inneming, g/dag	vitamine D, µg	calcium, g/dag	duur, jaar	cumulatie-ve fractuur-incidentie, %	effect op fractuur-risico, %
Heikinheimo RJ e.a. (Hei92)	199	zelfstandig	>84	23	niet be-kend[a]	+3750-7500 (jaarlijkse injectie)	+0	3,4	20	-25 (p=0,03)
	142	verzorgingstehuis	75-84	20						
Chapuy e.a. (Cha92)	3 270	verzorgingsthuis; redelijk mobiel	69-106	0	0,53	+20 per dag (oraal)	1,2	1,5	13	-32 (p=0,02)
Chapuy e.a. (Cha94)								3,0	29	-24 (p<0,01)
Lips e.a. (Lip96a)	2 578	zelfstandig (41%), verzor-gingstehuis (59%)	>70	26	0,87	+10 per dag (oraal)	+0	3,0-3,5	10	+9 (p=0,4)
Dawson-Hughes e.a. (Daw97)	389	zelfstandig	>65	45	0,73	+17,5 per dag (oraal)	0,5	3,0	10	-54 (p=0,02)

[a] Ander onderzoek wijst erop dat in Finland de calciuminneming vrij hoog is (Kar99).

met 3,75-7,50 mg vitamine D, zonder calcium; resultaat: vermindering fractuurincidentie) maakt aannemelijk dat vooral vitamine D in doses hoger dan 10 µg/dag effectief is (zie ook Tor94). Hierbij neemt de commissie aan dat het effect van het jaarlijks per injectie toedienen van 4-8 mg vitamine D overeenkomt met het effect van een dagelijkse orale inneming van méér dan 10 µg vitamine D.

In Finland, waar het onderzoek van Heikinheimo e.a. plaatsvond, is de calciuminneming in vergelijking met andere Europese landen vrij hoog (Kar99). Ook bij de deelnemers aan het onderzoek van Dawson-Hughes e.a. was de gebruikelijke calciuminneming niet laag: gemiddeld slechts 0,15 g/dag lager dan in dat van Lips e.a. (Lip96b). Het is daarom niet aannemelijk dat de vrij hoge gebruikelijke calciuminneming in laatstgenoemd onderzoek verklaart waarom geen effect is gevonden.

Mogelijk is de discrepantie tussen de bevindingen van Chapuy e.a. en van Lips e.a. het gevolg van de in eerstgenoemd onderzoek lagere calcidiolspiegels — in de uitgangssituatie — dan in laatstgenoemd onderzoek (Lip96a, Lip96b, Lip96c). Dit is echter onwaarschijnlijk, omdat in het — recentere — onderzoek van Dawson-Hughes e.a., waarin ook een aanzienlijk effect is gevonden, de calcidiolspiegels vrij hoog waren.

Gerelateerd aan het voorgaande, is de volgende overweging: De afwezigheid van een effect in het onderzoek van Lips e.a. zou ook het gevolg kunnen zijn van het feit dat, in

vergelijking met de onderzoeken van Chapuy e.a. en Heikinheimo e.a., de deelnemers jonger waren en een deel van hen zelfstandig woonde; zij hadden daardoor mogelijk een betere — endogene — voorziening met vitamine D. Vergelijking met het onderzoek van Dawson-Hughes e.a. — waaraan eveneens relatief jonge en zelfstandig wonende mensen deelnamen — leert echter dat ook deze verklaring niet aannemelijk is.

Adequate inneming

Op basis van de beschreven onderzoeksresultaten acht de commissie het aannemelijk dat een vitamine D-inneming hoger dan 10 µg/dag bij mensen ouder dan 70 jaar het fractuurrisico vermindert. Zij stelt voor deze leeftijdscategorie, bij afwezigheid van blootstelling aan zonlicht, de adequate inneming zekerheidshalve vast op 15 µg/dag. Voor degenen met een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht en een lichte huidkleur stelt de commissie de adequate inneming vast op 12,5 µg/dag. In vergelijking met de jongere leeftijdsgroepen is het verschil tussen deze twee cijfers klein; dit berust erop dat bij ouderen het vermogen van de huid om vitamine D te produceren geringer is dan bij jongeren.

3.3.8 Zwangerschap

Calcidiolspiegel

De zwangere vrouw voorziet de foetus met een bepaalde hoeveelheid vitamine D; deze is echter dermate gering dat op basis daarvan geen verhoogde vitamine D-behoefte te verwachten is (Pau78; zie ook 3.3.2). Wel is het aannemelijk dat zij extra vitamine D nodig heeft om een dusdanige hoeveelheid calcium uit de voeding op te kunnen nemen waarmee zij niet alleen in de eigen calciumbehoefte, maar ook in die van de foetus kan voorzien.

Van in de winter of in het voorjaar geboren kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap geen extra vitamine D hadden genomen, had 64% een calcidiolspiegel lager dan 30 nmol/l. Bij 24% was bovendien de spiegel van parathormoon verhoogd (Zeg97). Vrouwen die in de winter bevielen en bij wie de vitamine D-inneming ten hoogste 3,8 µg/dag respectievelijk ten minste 12,5 µg/dag bedroeg, hadden na de bevalling gemiddelde calcidiolspiegels van respectievelijk 23 en 28 nmol/l (Pau78). Deze bevinding suggereert dat bij zwangeren de invloed van de vitamine D-inneming op de calcidiolspiegel gering is.

Bij zwangeren met een gemiddelde vitamine D-inneming van 13 µg/dag, waarvan 15% met een inneming lager dan 10 µg/dag, bedroeg de gemiddelde calcidiolspiegel 60 nmol/l; bij hun pasgeborenen was deze gemiddeld 41 nmol/l (Wai98). Er was een duidelijk verband tussen de calcidiolspiegels van de moeder en de pasgeborene (correlatiecoëf-

ficiënt = 0,60 tot 0,70; Hoo89, Spe85), maar niet tussen de vitamine D-inneming van de moeder en de calcidiolspiegel van het kind (correlatiecoëfficiënt = 0,10; Spe85).

Tijdens de zwangerschap is de calcitriolspiegel verhoogd (Kum80). Mogelijk ten gevolge van de invloed van calcitriol op de omzetting van calcidiol in de lever, is tegelijkertijd de calcidiolspiegel verlaagd (Cle87). Vitamine D-suppletie in het tweede en derde trimester van de zwangerschap verhoogt niet alleen de calcidiolspiegel van de zwangere (Coc80, IOM97), maar ook de serumspiegels van calcium, fosfor en calcidiol van het pasgeboren kind (Bro80, Coc80, Mar84). Vitamine D-suppletie tijdens de zwangerschap kan daardoor een te lage serumcalciumspiegel bij het pasgeboren kind voorkomen (Bro80).

Adequate inneming

Evenals andere wetenschappers (Sal00), meent de commissie dat het aannemelijk is dat zwangerschap de behoefte aan vitamine D verhoogt. Om te bereiken dat de aanstaande moeder voldoende calcium op kan nemen om de botvorming van het ongeboren kind optimaal te laten verlopen, lijkt extra vitamine D nodig. De hierover beschikbare gegevens zijn echter beperkt. Aangezien het hier gaat om de belangen van zowel moeder als kind, stelt de commissie zekerheidshalve voor zwangere vrouwen zonder gebruikelijke blootstelling aan zonlicht de adequate inneming vast op 10 µg/dag. Bij zwangeren met een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht en een lichte huidkleur acht zij een inneming van 7,5 µg/dag adequaat.

3.3.9 Lactatie

Het vitamine D-gehalte van moedermelk is dusdanig laag (<1,0 µg/l) (Hol81b, Lee80, Nak88, Spe85) dat het niet aannemelijk is dat de uitscheiding van vitamine D via moedermelk de vitamine D-behoefte van de lacterende vrouw verhoogt (Kun84). De calcidiolspiegel bij vrouwen die gedurende 4 tot 6 weken borstvoeding hadden gegeven was even hoog als vlak na de bevalling, en hoger (78 nmol/l) dan bij niet-lacterende moeders (56 nmol/l) (Fai77). Volgens de commissie suggereert deze bevinding dat bij — vrouwen met een goede vitamine D-status — voor een kortdurende lactatieperiode (tot enkele weken) geen extra vitamine D nodig is.

Adequate inneming

Aangezien onzeker is of de zojuist beschreven fysiologische aanpassing optimaal is, en omdat het belang van zowel moeder als kind in het geding is, acht de commissie tijdens de lactatieperiode een verhoging van de vitamine D-voorziening wenselijk. Voor lacte-

rende vrouwen zonder blootstelling aan zonlicht stelt zij de adequate inneming op 10 µg/dag. Bij lacterende vrouwen met een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht en een lichte huidkleur volstaat 7,5 µg/dag.

3.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming

In de Verenigde Staten komt vitamine D-vergiftiging zelden voor. De beschreven gevallen waren soms het gevolg van het combineren van vitaminepreparaten (Ada97), maar meestal van fouten bij het verrijken van voedingsmiddelen (Nor96). De commissie kent geen Nederlandse gevallen van vitamine D-vergiftiging. Omdat in Nederland veel minder voedingsmiddelen zijn verrijkt dan in de Verenigde Staten verwacht de commissie dat vitamine D-vergiftiging, als deze al in Nederland voorkomt, hier — nog — zeldzamer is dan in de Verenigde Staten.

Het gegeven dat vitamine D in concentraties van 1000 microgram per gram preparaat een effectief ratten- en muizengif is illustreert de toxische potentie van deze stof (Gre74). Een hoge inneming van vitamine D kan de calcidiolspiegels doen stijgen tot niveaus van 400 en zelfs 1250 nmol/l (Jac92, Sta77). In dergelijk hoge concentraties bootst calcidiol de werking van calcitriol na en verstoort daardoor velerlei celfuncties (Fra95). Zo kan een te hoge serumcalciumspiegel ontstaan, op lange termijn resulterend in — ongewenste — afzetting van calciumzouten in zachte weefsels zoals nieren, hart en bloedvaten. Verder veroorzaakt vitamine D-intoxicatie algehele malaise, slaperigheid, verminderde eetlust en obstipatie.

Bij volwassenen bedraagt het hoogste bekende niveau van inneming dat geen schadelijke effecten veroorzaakte 60 µg/dag (*no observed adverse effect level* ofwel NOAEL; zie 1.2.4; IOM97, Nar84). Voor kinderen tot 19 jaar zijn er evenmin aanwijzingen dat innemingen tot 60 µg/dag schadelijk zijn. Als gevolg van de bij kinderen hoge snelheid van botvorming is bij hen de gevoeligheid voor hoge doses vitamine D mogelijk juist relatief gering. Zo veroorzaakte suppletie bij pasgeborenen met 25, maar ook met 45 µg vitamine D per dag geen aantoonbare schadelijke effecten (CMA80, Fom66, Zeg97).

Het Amerikaanse *Institute of Medicine* verdisconteert onzekerheden in zojuist genoemde NOAEL van 60 µg/dag via een onzekerheidsfactor van 1,2 (IOM97). Voor kinderen vanaf één jaar en voor alle volwassenen, inclusief zwangere en lacterende vrouwen, geldt dus een aanvaardbare bovengrens van inneming van 60 / 1,2 = 50 µg/dag.

Het lichaamsgewicht van de zuigeling is gering, en de variatie in de gevoeligheid voor vitamine D groot (Hay73, IOM75). Daarom geldt bij de NOAEL van 45 µg/dag bij kinderen tot één jaar een hogere onzekerheidsfactor van 1,8. Dientengevolge is 25 µg/dag voor hen de aanvaardbare bovengrens van inneming (IOM97).

Het verschil tussen de vastgestelde adequate inneming en de aanvaardbare bovengrens van inneming bedraagt 15 µg/dag voor zuigelingen, en 35 µg/dag of meer voor de andere categorieën. De commissie acht deze marges voldoende veilig.

3.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen

Bijlage B verschaft een overzicht van eerdere aanbevelingen voor vitamine D. De door de commissie vastgestelde adequate innemingen voor volwassenen zijn, zwangere en lacterende vrouwen uitgezonderd, hoger dan die in 1992 door de Voedingsraad vastgesteld. Ook voor ouderen zijn ze hoger dan zoals geadviseerd door de Voedingsraad in 1995 en door de Gezondheidsraad in 1998 (GR98, VR95). Het vaststellen van hogere aanbevelingen dan in het verleden is vooral het gevolg van het groeiende inzicht in de rol van vitamine D bij de preventie van osteoporose (Hea99, Vie99).

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is van mening dat er *on*voldoende aanwijzingen zijn dat (extra) vitamine D bijdraagt aan de preventie van osteoporotische fracturen, ook voor ouderen die niet of weinig buiten komen (NHG99). Het Genootschap acht namelijk extrapolatie van de resultaten van buitenlands onderzoek naar de Nederlandse situatie niet realistisch, omdat de calciuminneming in Nederland relatief hoog zou zijn. Zoals gesteld en toegelicht in paragraaf 3.3.7, acht de commissie deze extrapolatie echter wel gerechtvaardigd. Voor zwangere en lacterende vrouwen ziet het Genootschap evenmin, in tegenstelling tot de commissie, aanleiding de vitamine D-voorziening te verhogen (NHG93).

De huidige aanbevelingen zijn voor het merendeel overeenkomstig met de Scandinavische en Amerikaanse aanbevelingen. De voorliggende aanbevelingen voor ouderen zijn hoger dan die voor Duitsland, Zwitserland en Oostenrijk (bijlage B). Voor kinderen tot 3 jaar en voor zwangere en lacterende vrouwen heeft de commissie hogere adequate innemingen vastgesteld dan het Amerikaanse *Institute of Medicine*. Dit instituut meent overigens dat 10 µg/dag voor onder meer zuigelingen, zoals door de huidige commissie aanbevolen, zeker niet excessief is (IOM97).

Ten slotte merkt de commissie op dat zij niet alleen adequate innemingen heeft vastgesteld voor mensen zonder blootstelling aan zonlicht. Anders dan het *Institute of Medicine* heeft zij ook adequate innemingen vastgesteld voor mensen die wel een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht krijgen en een lichte huidkleur hebben.

Literatuur

Ada97 Adams JS, Lee G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. Ann Int Med 1997; 127: 203-6.

Aks82 Aksnes L, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: Effect of sexual maturations and implications for growth. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 94-101.

Ano84 Anonymous. The photochemical formation of vitamin D in the skin. Nutr Rev 1984; 42: 341-3.

Bat83 Batchelor AJ, Compston JE. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxyvitamin D-3, in subjects receiving a high-fibre diet. Br J Nutr 1983; 49: 213-6.

Ber97 Berg H van den. Bioavailability of vitamin D. Eur J Clin Nutr 1997; 51: S76-S9.

Bon91 Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, e.a. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 555-63.

Bou83 Bouillon RA, De Laey P. Vitamin D status in man. Fleurus, België: Institut National des Radioelements, 1983.

Bou87 Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, e.a. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxy-cholecalciferol deficiency. Am J Clin Nutr 1987; 45: 755-63.

Bro80 Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM, e.a. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. Br Med J 1980; 751-4.

Bro99 Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 920-6.

Cha92 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, e.a. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327: 1637-42.

Cha94 Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, e.a. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fracture in elderly women. Br Med J 1994; 308: 1081-2.

Che98 Chel VGM, Ooms ME, Popp-Snijders C, e.a. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperthyroidism in the elderly. J Bone Min Res 1998; 13: 1238-42.

Cle82 Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, e.a. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. Lancet 1982; 1: 74-6.

Cle86 Clemens TL, Zhou X-Y, Myles M, e.a. Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 656-60.

Cle87 Clements MR, Johnson L, Fraser DR. A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. Nature 1987; 325: 62-5.

CMA80 Committee on Medical Aspects of Food Policy, Department of Health and Social Security. Rickets and osteomalacia. Report of the working party on fortification of food with vitamin D. Report on Health and Social Subjects 19, Londen: HMSO, 1980.

Coc80 Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, e.a. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. Br Med J 1980; 11-4.

Dav82 Davie MW, Lawson DE, Emberson C, e.a. Vitamin D from skin: contribution to vitamin D status compared with oral vitamin D in normal and anticonvulsant-treated subjects. Cl Sci 1982; 63: 461-72.

Daw91 Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, e.a. Effect of vitamin D supplemtation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. Ann Intern Med 1991; 115: 505-12.

Daw95 Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, e.a. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. Am J Clin Nutr 1995; 61: 1140-5.

Daw97 Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, e.a. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337: 670-6.

DeL90 DeLuca HF. Osteoporosis and the metabolites of vitamin D. Metabolism 1990; 39: S3-S9.

DeL93 DeLuca HD. Vitamin D: 1993. Nutr Today 1993 Nov/Dec.

Dev81 Devgun MS, Paterson LR, Johnson BE, e.a. Vitamin D nutrition in relation to season and occupation. Am J Clin Nutr 1981; 34: 1501-4.

Doc98 Docio S, Riancho JA, Pérez A, e.a. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis-preventing strategies? J Bone Miner Res 1998; 13: 544-8.

Dub93 Dubbelman R, Jonxis JHP, Muskiet FAJ, e.a. Age-dependent vitamin D status and vertebral condition of white women living in Curacao (The Netherlands Antilles) as compared with their counterparts in The Netherlands. Am J Clin Nutr 1993; 58: 106-9.

Ebe94 Ebeling PR, Yergey AL, Vieira NE, e.a. Influence of age on effect of enogenous 1,25-dihydroxyvitamin D on calcium absorption in normal women. Calif Tissue Int 1994; 55: 330-4.

Fai77 Fairney A, Naughten E, Oppé TE. Vitamin D and human lactation. Lancet 1977; ii: 739-41.

FAO70 FAO/WHO. Requirement of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B12, folate and iron. WHO Techn Rep Series 452: 31. Geneva: WHO, 1970.

Fom66 Fomon SJ, Younoszai MK, Thomas LN. Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. J Nutr 1966; 88: 345-50

Fra78 Fraser DR. Osteomalacia: current concepts. Ann Intern Med 1978; 89: 966-82.

Fra95 Fraser DR. Vitamin D. Lancet 1995; 345: 104-7.

Gil82 Gilman SC, Biersner RJ, Bondi KR. Effect of a 68-day submarine patrol on serum 25-hydroxy-vitamin D levels in healthy man. Int J Vit Nutr Res 1982; 52: 63-7.

Gla49 Glaser K, e.a. Comparative efficacy of vitamin D preparations in prophylactic treatment of premature infants. Am J Dis Child 1949; 77: 1-14.

GR98 Gezondheidsraad. Preventie van aan osteoporose gerelateerde fracturen. Nr 1998/05, Rijswijk, 1998.

Gra97 Graafmans WC, Lips P, Ooms ME, e.a. The effect of vitamin D supplementation on the bone mineral density of the femoral neck is associated with vitamin D receptor genotype. J Bone Min Res 1997; 12: 1241-5.

Gre74 Greaves JH, Redfern R, King RE. Some properties of calciferol as a rodenticide. J Hygiene 1974; 73: 341-51.

Gre82 Greer FR, Searcy JE, Levin RS, e.a. Bone mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D: one-year follow-up. J Pediatr 1982; 100: 919-22.

Gül87 Gültekin A, Özalp I, Hasanoglu, A, e.a. Serum-25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. Turk J Pediatr 1987; 29: 155-62.

Har98 Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1232-6.

Hay73 Hayes KC, Hegsted DM. Toxicity of the vitamins. In: Toxicants occurring naturally in foods, second edition. National Academy of Science, 1973.

Hea99 Heaney RP. Lessons for nutritional science from vitamin D. Am J Clin Nutr 1999; 69: 825-6.

Hei92 Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, e.a. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bone. Calcif Tissue Int 1992; 51: 105-10.

Hol81a Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D-3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. Science 1981; 221: 590-3.

Hol81b Hollis BW, Roos BA, Draper HH, e.a. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. J Nutr 1981; 111: 1240-8.

Hol86 Holick MF. Vitamin D requirements for the elderly. Clin Nutr 1986; 5: 121-9.

Hol89 Holick MF, e.a. Age, vitamin D and solar ultraviolet. Lancet 1989; 2: 1104-5.

Hol90 Holick MF. Vitamin D and the skin: Photobiology, physiology and therapeutic efficacy for psoriasis. In: Heersche JNM, Kanis JA (Eds.) Bone and mineral research. Amsterdam: Elsevier, 1990; 7: 313-66.

Hol94a Holick MF. Sunlight, vitamin D and human health. In: Holick MF, Jung EG, eds. Proceedings, Symposium on the biologic effects of light. Berlin: Walter de Gruyter & Co, 1994: 3-15.

Hol94b Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D - new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994; 60: 619-30.

Hol95 Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, and clinical applications. In: Groot LJ de, e.a., eds. Endocrinology, 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders.

Hoo89 Hoogenboezem T, Degenhart HJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, e.a. Vitamin D metabolism in breast-fed infants and their mothers. Pediatr Res 1989; 25: 623-8.

Hul98 Hulshof KFAM, Kistemaker C, Bouma M. De inname van energie en voedingsstoffen door de Nederlandse bevolkingsgroepen - Voedselconsumptiepeiling 1997-1998. Tabel 3 en 4. TNO-rapport V98.805, Zeist, 1998.

IOM75 Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Statement: Hazards of overuse of vitamin D. Ecol Food Nutr 1975; 4: 193-4.

IOM97 Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington D.C., National Academy Press, 1997.

Jac92 Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, e.a. Hypervitaminosis D is associated with drinking milk. N Engl J Med 1992; 326: 1173-7.

Jac97 Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, e.a. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. Am J Clin Nutr 1997; 66: 929-36.

Jea50 Jeans PC. Vitamin D. J Am Med Ass 1950; 143: 177.

Jon79 Jonxis JHP. Vitamine D en huidskleur. De blonde Noord-europeaan, een produkt van landbouw en gebrek aan zon. Voeding 1979; 40: 350.

Jon99 Jones G, Blizzard CL, Riley MD, e.a. Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants. Eur J Clin Nutr 1999; 52: 824-9.

Jut81 Juttmann JR. Seasonal fluctuations in serum concentrations of vitamin D metabolites in normal subjects. Br Med J 1981; 282: 1349-52.

Kar99 Kardinaal AF, Ando S, Charles P, e.a. Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. J Bone Min Res 1999; 14: 583-92.

Kin97 Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, e.a. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. Am J Clin Nutr 1997; 65: 790-7.

Kin98 Kinyamu HK, Gallagher JC, Rafferty KA, e.a. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women: effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolites. Am J Clin Nutr 1998; 67: 342-8.

Koo95 Koo W, Krug-Wispe-S, Neylan M, e.a. Effect of three levels of vitamin D intake in preterm infants receiving high mineral-containing milk. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21: 182-9.

Kra89 Krall EA, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenppausal women. N Engl J Med 1989; 321: 1777-83.

Kum80 Kumar E, Cohen WR, Epstein FH, e.a. Vitamin D and calcium hormones in pregnancy. N Engl J Med 1980; 302: 1143-5.

Kun84 Kunz C, Niesen U, von Lilienfeld-Toal H, e.a. Vitamin D, 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D in cow's milk, infant formulas and breast milk during different stages of lactation. Int J Vit Nutr Res 1984; 54: 141-8.

Law99 Lawson M, Thomas M. Vitamin D concentrations in Asian children aged 2 years living in England: population survey. Br Med J 1999; 318: 28.

Lee80 Leerbeck E, Sondergaard H. Total content of vitamin D in human and cows milk. Br J Nutr 1980; 44: 7-12.

Leh99 Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Irjala K, e.a. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 746-51.

Lip87 Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, e.a. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. Am J Clin Nutr 1987; 46: 1005-10.

Lip88 Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, e.a. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 644-50.

Lip96a Lips P. De toepassing van vitamine D3 en actieve metabolieten ervan bij preventie en behandeling van osteoporose. Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140: 65-8.

Lip96b Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, e.a. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. Ann Int Med 1996; 124: 400-6

Lip96c Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures. Eur J Clin Invest 1996; 26: 436-42.

Mac85 MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest 1985; 76: 1536-8.

Mar84 Markestad T, e.a. 25-Hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D of D-2 and D-3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D-2 supplementation in human pregnancy. Am J Clin Nutr 1984; 40: 1057-63.

Mar91 Markestad T, e.a. Vitamin-D deficiency rickets in northers Europe and Libya. In: Glorieux FH, red. Rickets. New York, NY: Raven Press, 1991 (Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol 21).

Mat94 Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, e.a. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis: inference from a cross-sectional model. J Clin Invest 1994; 93: 799-808.

Maw72 Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, e.a. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. Clin Sci 1972; 43: 413-31.

Meu88 Meulmeester JF, Wedel M, van den Berg H, e.a. De voedingstoestand van Turkse en Marokkaanse kinderen in Nederland. Voeding 1988; 4: 84-9.

Mil84 Miller BE, Norman AW. Vitamin D. In: Machlin LJ, ed. Handbook of vitamins. Nutritional, biochemical and clinical aspects. New York: Marcel Dekker, 1984: 45-97.

Nak88 Nakao H. Nutritional significance of human milk vitamin D in neonatal period. Kobe J Med Sci 1988; 34: 121-8.

Nar84 Narang NK, Gupta RC, Jain MK. Role of vitamin D inpulmonary tuberculosis. J Assoc Physicians India 1984; 32: 185-8.

New85 Newton HMV, Sheltawy M, Hay AW, e.a. The relations between vitamin D-2 and D-3 in the diet and plasma 25 OHD2 and 25 OHD3 in elderly women in Great Britain. Am J Clin Nutr 1985; 41: 760-4.

NHG93 NHG-Standaard Zwangerschap en kraambed. Huisarts en Wetenschap 1993; 36; 182-91.

NHG99 NHG-Standaard Osteoporose. Huisarts en Wetenschap 1999; 42; 115-28.

Nij82 Nijhuis HGJ, e.a. De terugkeer van een volksziekte: rachitis. Epidemiol Bull, 1982; 17: 7-15.

Nor96 Norman AW. Vitamin D. In: Ziegler EE, e.a. (eds). Present knowledge in nutrition. 7th ed. Washington, DC: ILSI Pr; 1996:120-9.

Nor98 Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1108-10.

Oom94 Ooms ME. Osteoporosis in elderly women: vitamin D deficiency and other risk factors [proefschrift]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1994.

Oom95 Ooms ME, Lips P, Roos JC, e.a. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res 1995; 10: 1177-84.

Par98 Park MJ, Namgung R, Kim DH, e.a. Bone mineral content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow's milk based formula-fed infants. J Pediatr 1998; 641: 641-5.

Pau78 Paunier L, Lacourt C, Pillaud P, e.a. 25-Hydroxyvitamin D and calcium levels in maternal, cord and infant serum in relation to maternal vitamin D intake. Helv Paediatr Acta 1978; 33: 95-103.

Pre97 Prentice A, Yan L, Jarjou LMA, e.a. Vitamin D status does not influence the breast-milk concentration of lactating mothers accustomed to a low calcium intake. Acta Paediatr 1997; 86: 1006-8.

Pri97 Prince RL. Diet and the prevention of osteoporotic fractures. N Engl J Med 1997; 337: 701-2.

Rec92 Recker RR, Davies KM, Hinders SM, e.a. Bone gain in young adult women. JAMA 1992; 268: 2403-8.

Sal00 Salle B, Delvin EE, Papilonne A, e.a. Perinatal metabolism of vitamin D. Am J Clin Nutr 2000; 71: 1317S-24S.

She97 Shearer MJ. The roles of vitamins D and K in bone health and osteoporosis prevention. Proc Nutr Soc 1997; 56: 915-37.

Sch82 Schulpen TWJ. Opnieuw rachitis in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 1982; 126: 610-3.

Spe85 Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, e.a. Sunshine exposure and serum 25-hydroxy vitamin D concentration in exclusively breast fed infants. J Pediatr 1985; 107: 372-6.

Spe92 Specker BL, Ho ML, Ostreich A, e.a. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. J Pediatr 1992; 120: 733-9.

Sta77 Stamp TCB, Haddad JG, Twigg CA. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. Lancet 1977; 1: 1341-3.

Tee95 Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, e.a. Peak bone mass in young women. J Bone Miner Res 1995; 10: 711-5.

Tho66 Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. J Clin Invest 1966; 45: 94-102

Tho98 Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, e.a. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998; 338: 777-83.

Tor94 Torgerson D, Campbell M. Vitamin D alone may be helpful (Letter). Br Med J 1994; 309: 193.

Tra98 Trang H, Cole DE, Rubin LA, e.a. Evidence that vitamin D_3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D_2. Am J Clin Nutr 1998; 68: 854-8.

Tsa84 Tsai KS, Heath H, Kumar R, e.a. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. J Clin Invest 1984; 73: 1668-72.

Vel86 Velde HCM van de, Wijn MMM, van den Berg H, e.a. De vitamine D-status van Marokkaanse, Turkse en Nederlandse 11-jarige schoolkinderen in Utrecht. T Soc Gezondheidsz 1986; 64: 370-5.

Vie99 Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentration and safety. Am J Clin Nutr 1999; 69: 842-56.

Vik80 Vik T, Try K, Stomme JH. The vitamin D status of man at 70 degrees North. Scand J Clin Invest 1980; 40: 227-32.

VR95 Voedingsraad. Voeding van de oudere mens. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1995.

Wai98 Waiters B, Godel JC, Basu TK. Perinatal vitamin D and calcium status of Northern Canadian mothers and their newborn infants. J Am Coll Nutr 1998; 28: 122-6.

Wau99 Wauters IMPMJ, van Soesbergen RM. Ziek door de weinig zonlicht: rachitis en osteomalacie. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 593-7.

Wha99 Wharton BA. Low plasma vitamin D in Asian toddlers in Britain. Br Med J 1999; 318: 2-3.

Why79 Whyte MP, Haddad JG Jr, Walters DD, e.a. Vitamin D bioavailability: serum 25-hydroxyvitamin D levels in man after oral, subcutaneous, intramuscular and intravenous vitamin D administration. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 906-11.

Zeg97 Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, e.a. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. Am J Clin Nutr 1997; 65: 771-8.

4.1 Inleiding *111*
4.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen *111*
4.1.2 Fysiologische betekenis *111*
4.1.3 Deficiëntieverschijnselen *112*
4.1.4 Biochemische parameters van de voedingstoestand *112*
4.1.5 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten *113*

4.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden *114*
4.2.1 Voedingsfactoren *114*
4.2.2 Overige factoren *115*

4.3 Gemiddelde behoefte en anbevolen hoeveelheid of adequate inneming *116*
4.3.1 Afleidingsmethoden *116*
4.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden *116*
4.3.3 Leeftijdsgroepen 6 tot en met 18 jaar *117*
4.3.4 Leeftijdsgroep 19 tot en met 50 jaar *118*
4.3.5 Leeftijdsgroep 51 en ouder *119*
4.3.6 Zwangerschap *120*
4.3.7 Lactatie *121*

4.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming *121*

4.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen *121*

Hoofdstuk **4**

Thiamine

Thiamine

4.1 Inleiding

4.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen

Thiamine, ofwel 3-(4-amino-2-methylpyrimidyl-5-methyl)-5-(2-hydroxy-ethyl)-4-methylthiazolium, is een B-vitamine. Het is oplosbaar in water en komt voornamelijk voor in vrije vorm. Voedingssupplementen en verrijkte voedingsmiddelen bevatten meestal het synthetische thiaminehydrochloride of -mononitraat. In dierlijke producten komt thiamine bijna uitsluitend voor in gefosforyleerde vorm, voornamelijk als thiaminepyrofosfaat.

4.1.2 Fysiologische betekenis

Thiamine is, in de vorm van thiaminedifosfaat, een co-enzym in ruim 20 enzymsystemen van het koolhydraatmetabolisme, waaronder pyruvaatdehydrogenase in de citroenzuurcyclus en transketolase in de pentosefosfaatcyclus (Sau67, Wil38). Tevens speelt het, waarschijnlijk in de vorm van thiaminetrifosfaat, een rol bij de prikkelgeleiding in de zenuwcel (Bet96, Coo67, Ito78, Mur47).

Het lichaam heeft, behalve gebonden aan enzymen, geen thiaminevoorraden. Niet-gebonden thiamine — zoals onder andere vrijkomt door splitsing van thiaminefosfaatesters — wordt niet opnieuw gebruikt, maar uitgescheiden via de urine. In urine zijn meer

dan 20 metabolieten van thiamine aangetroffen. Het menselijk lichaam bevat, geschat volgens de factoriële methode, 25 tot 30 mg thiamine.

4.1.3 *Deficiëntieverschijnselen*

Een thiaminetekort kan leiden tot psychische afwijkingen als depressie, een verlaagde irritatiedrempel, concentratieproblemen en geheugenverlies. Andere verschijnselen zijn spierzwakte, verminderde reflexen, verminderde eetlust, gewichtsverlies en maagstoornissen. Hoewel de meeste verschijnselen verdwijnen na thiaminesuppletie, kunnen veranderingen in het zenuwstelsel blijvend zijn (Rec78).

Beriberi is de klassieke vorm van thiaminedeficiëntie. Ernstige thiaminedeficiëntie kan het gevolg zijn van chronisch overmatig alcoholgebruik in combinatie met een thiamine-arme voeding. Het geheel van hierbij optredende ernstige psychische veranderingen — onder andere geheugenverlies, dementie en delirium — duidt men aan als het Wernicke-Korsakoff-syndroom (Gre85). Uit Australisch onderzoek blijkt dat door het verrijken van brood met thiamine dit syndroom minder vaak voorkomt (Har98).

4.1.4 *Biochemische parameters van de voedingstoestand*

Voor de bepaling van de thiaminestatus zijn diverse biochemische parameters in zwang. Daarmee kan men subklinische deficiëntie vaststellen maar ook, omdat de klinische verschijnselen van thiaminedeficiëntie niet erg specifiek zijn, een klinische diagnose bevestigen (Gib90).

Genoemde bepalingen betreffen onder andere het thiaminegehalte in bloed en urine, meting van de transketolase-activiteit in rode bloedlichaampjes ofwel erytrocyten (ETKA), en de *in vitro* stimulering hiervan met thiaminedifosfaat (Bla77, Bri80, Fin93, Sch82, Sch91). Het verschil tussen de gestimuleerde en de basale activiteit, uitgedrukt als percentage van de basale activiteit, duidt men aan als de activeringscoëfficiënt (ETKAC). De ETKAC is een maat voor de thiaminevoorziening op weefselniveau, welke weergeeft de mate van verzadiging van het transketolase-apo-enzym met het co-enzym thiaminedifosfaat.

Bij een biochemisch thiaminetekort is de ETKA verlaagd terwijl de ETKAC juist verhoogd is. In populaties van ogenschijnlijk gezonde mensen met een adequaat verondersteld thiaminevoorziening varieert de ETKAC tussen 1,00 en 1,15 (Fin93). Men gaat er van uit dat een ETKAC groter dan 1,25 duidt op een — ernstig — thiaminetekort. Bij een chronisch thiaminetekort neemt de ETKA af terwijl de ETKAC een normale waarde kan hebben (Bam70). Desalniettemin bleek — van alle voornoemde parameters — de ETKAC het beste in staat om patiënten met beriberi van ‘gezonden’ te onderscheiden (Kur80).

De thiamine-uitscheiding met de urine weerspiegelt de recente inneming van thiamine. Het verzamelen van 24-uurs urine heeft de voorkeur. Wanneer dit niet mogelijk is bepaalt men de verhouding tussen de gehaltes aan thiamine en creatinine in een willekeurige portie urine. De dag-tot-dag variatie binnen personen in thiamine uitscheiding via de urine is groot (Mic47, Reu67, Zip65); daarom is dit geen geschikte maat voor de thiaminestatus van het individu. Het 'Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense' in de Verenigde Staten heeft in de jaren vijftig en zestig uitvoerig de relatie tussen de thiamine-inneming en -uitscheiding onderzocht. Bij een thiamine-inneming kleiner dan of gelijk aan 50 µg/MJ bedroeg de uitscheiding slechts 5 tot 20 µg thiamine per g creatinine. Op basis van deze bevinding beschouwt men een uitscheiding kleiner dan 27 µg/g creatinine als aanwijzing voor een ernstig thiaminetekort (Sau74).

Bij jonge mannen met een thiamine-uitscheiding kleiner dan 27 µg/g creatinine was de ETKAC verhoogd (Woo80). Mensen met verschijnselen van beriberi hebben echter niet altijd een thiamine-uitscheiding kleiner dan 27 µg/g creatinine. In de Filippijnen had 30% van degenen met dergelijke verschijnselen een thiamine-uitscheiding kleiner dan 25 µg/g creatinine, terwijl de gemiddelde uitscheiding in de hele groep 47 µg/g creatinine bedroeg. Van degenen zonder symptomen had 20% een thiamine-uitscheiding kleiner dan 25 µg/g creatinine (Bur51).

Een andere methode om de thiaminestatus te schatten is de zogenoemde dosis-retentietest. Dit behelst het bepalen van de thiamine-uitscheiding — in de urine geproduceerd in bijvoorbeeld 4 of 24 uur — na inneming van 2-5 mg thiamine. Een thiamine-uitscheiding in vier uur kleiner dan 20 µg — na een orale dosis van 5 mg — beschouwt men als een aanwijzing voor thiaminedeficiëntie (Fin93).

De bepaling van het thiaminegehalte in de rode bloedlichaampjes kan — als aanvulling op de bepaling van de ETKA en ETKAC — informatie geven over de thiaminestatus (Sch82). Een thiamineconcentratie kleiner dan 70 nmol/l (Sch91) of een gehalte aan thiaminepyrofosfaat kleiner dan 120 nmol/l (Fin93) — beide in de rode bloedlichaampjes — wijst op thiaminedeficiëntie.

Volgens de commissie is bepaling van de ETKAC de beste test voor het bepalen van de thiaminestatus (Ber93, Kur80, McC94). Om de thiaminebehoefte te schatten gebruikt zij bij voorkeur de ETKAC, eventueel in combinatie met andere indicatoren (Fin93).

4.1.5 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten

Er zijn geen gegevens beschikbaar die wijzen op een invloed van thiamine op het ontstaan van chronische ziekten.

4.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden

4.2.1 Voedingsfactoren

Biobeschikbaarheid

De absorptie van thiamine vindt voornamelijk plaats in het slijmvlies van de twaalfvingerige darm en is vrijwel volledig (Ari70). Bij een geschatte thiamineconcentratie in de darm tot 2,5 µmol/l is de absorptie van thiamine vooral een actief proces, waarbij natriumionen en zuurstof nodig zijn. Bij hogere thiamineconcentraties in de darm is er een aanzienlijke passieve absorptie via diffusie, en is relatief gezien de bijdrage van de actieve absorptie gering (Gre97, Laf97).

Een aantal bestanddelen in de voeding kan de beschikbaarheid van thiamine uit de voeding aanzienlijk verminderen. Dit is onder andere het geval bij: sulfiet, cafeïnezuur, tannine, catecholen en andere orthodifenolen, sommige bioflavonoïden (rutine) en thiaminases in bepaalde rauwe vissoorten (in het bijzonder karper en haring), in rauwe schaal- en schelpdieren en in gefermenteerde theebladeren (Eva73, Gre97, Loe75, Vim76). De effecten van koffie en thee op de biobeschikbaarheid van thiamine zijn echter nog onvoldoende onderzocht. De darmflora in de dikke darm produceert thiamine, maar dit wordt nauwelijks geabsorbeerd.

Gezien de geringe mate waarin de hiervoor genoemde stoffen voorkomen in de Nederlandse voeding, gaat de commissie er van uit dat ingenomen thiamine volledig of bijna volledig wordt geabsorbeerd, en dus beschikbaar komt voor het lichaam.

Energie

In een interventie-onderzoek bij jonge mannen onderzochten Sauberlich en medewerkers het effect van de energie-inneming op de thiaminebehoefte (Sau79). Drie mannen kregen een voeding met 11,7 MJ/dag en vier een voeding met een energetische waarde van 15 MJ/dag. Door het niveau van lichamelijke activiteit aan te passen bleef bij iedere deelnemer het lichaamsgewicht constant (Sau79). De proefpersonen ontvingen respectievelijk 0,39, 0,56, 0,84, 1,08 en meer dan 2,0 mg thiamine per dag. Dit kwam overeen met 0,03 tot 0,17 mg/MJ. Blijkens zowel de urine-uitscheiding als de ETKAC was, vooral bij thiamine-innemingen van 0,05 tot en met 0,07 mg/MJ, de thiamine-behoefte hoger in de groep met de hogere energie-inneming. Het is echter niet duidelijk of er sprake was van een effect van een verhoogde koolhydraatinneming, van een verhoogde energiebehoefte of van een verhoogde lichamelijke activiteit. Een observationeel onderzoek van Anderson en medewerkers leverde aanwijzingen dat de totale thiamine-inne-

ming (in mg/dag) beter bleek te correleren met de biochemische thiaminestatus (ETKA) dan de inneming per megajoule (And86).

Bij voedingen met een lage energetische waarde (kleiner dan 8,4 MJ) zou de thiaminebehoefte ten minste 0,8-1,0 mg per dag zijn (And86, Con71, Old46).

Gezien de centrale rol van thiamine in de koolhydraatstofwisseling zou men verwachten dat de thiaminebehoefte afhangt van de koolhydraatinneming. Toch drukt men de voedingsnormen meestal uit in mg/MJ, en niet in een bepaalde hoeveelheid thiamine per hoeveelheid koolhydraten in de voeding. De redenen hiervoor zijn dat aanbevelingen voor koolhydraten veelal zijn uitgedrukt in energieprocenten (en niet in g/dag) en dat de energetische bijdrage van koolhydraten niet sterk varieert (en meestal 40 tot 50% bedraagt). Het verband tussen de thiaminebehoefte en de inneming van koolhydraten of energie is niet systematisch onderzocht. Slechts bij enkele niveaus van inneming van koolhydraten zijn gegevens over de thiaminestatus bekend. Er zijn geen overtuigende bewijzen voor een effect van de koolhydraat- of energie-inneming op de thiaminebehoefte. Niettemin meent de commissie dat, gegeven de reeds genoemde rol van thiamine in de stofwisseling, een koppeling tussen de thiaminebehoefte en de energie-inneming relevant en bruikbaar is bij het evalueren van de beschikbare gegevens ter vaststelling van de behoefte.

Alcohol

In de westerse wereld komt een thiaminetekort het meeste voor bij mensen met chronisch overmatig alcoholgebruik. Dit is vaak het gevolg van een daarmee gepaard gaande lage thiamine-inneming. Er zijn echter ook aanwijzingen dat dergelijk alcoholgebruik de thiaminebehoefte verhoogt (Hoy75, Hoy80, Sau67, Tom68). Alcoholgebruik beïnvloedt niet de thiamine-absorptie (Bre85), maar remt de synthese van thiamine-afhankelijke enzymen en van thiaminedifosfaat (Bon80). Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met het Wernicke-Korsakoff-syndroom de eigenschappen van transketolase veranderd zijn (Bla77). Er zijn echter onvoldoende gegevens om te concluderen dat alcoholgebruik de behoefte aan thiamine verhoogt.

4.2.2 Overige factoren

Lichaamsgewicht

Ariaey-Nejad en medewerkers onderzochten de halfwaardetijd van isotopisch gelabeld thiamine bij drie gezonde jonge mannen, op basis van de uitscheiding daarvan via de urine (Ari70). De halfwaardetijd varieerde tussen 10 en 19 dagen. De resultaten suggereren dat de uitscheiding van thiamine in de urine hoger is bij een lager lichaamsgewicht en bij

een hogere inneming van thiamine. Dit vermoeden vindt steun in bevindingen van Kraut en collega's (Kra66). Anderson en medewerkers menen dat verschillen in thiaminebehoefte deels het gevolg zijn van verschillen in spiermassa; meer dan 50% van het thiamine in het lichaam bevindt zich namelijk in spierweefsel (And86).

Lichamelijke activiteit

De uitkomsten van het reeds genoemde interventie-onderzoek van Sauberlich (4.2.1) wijzen op een verband tussen lichamelijke activiteit en de thiaminebehoefte (Sau79). In observationeel onderzoek hadden vrouwen die een zwaar trainingsprogramma volgden echter dezelfde ETKAC als een controlegroep (Fog92a). Hetzelfde is gevonden voor skiërs en een controlegroep (Fog92b). De commissie meent dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor de conclusie dat lichamelijke inspanning de thiaminebehoefte substantieel beïnvloedt.

4.3 Gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming

4.3.1 Afleidingsmethoden

De commissie leidt de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid voor volwassenen af van de invloed van de inneming op de reeds beschreven statusparameters (zie 1.4.3 en 4.1.4). Zij baseert de adequate inneming voor zuigelingen tot en met 5 maanden op de gemiddelde inneming bij volledige borstvoeding (zie 1.4.5); de adequate inneming van de leeftijdsgroepen van 6 maanden tot en met 18 jaar is gebaseerd op interpolatie (zie 1.4.6). Voor het schatten van de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid bij zwangere en lacterende vrouwen hanteert de commissie de factoriële methode (zie 1.4.4). Tabel 4.1 beschrijft per categorie de bij het vaststellen van de voedingsnormen gehanteerde criteria, en geeft de normen zelf weer.

4.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden

Omdat er voor zuigelingen geen gegevens zijn op basis waarvan men de gemiddelde behoefte kan afleiden, stelt de commissie een adequate inneming vast. Het thiaminegehalte van moedermelk is 0,20 mg/l (Fom93). Bij een gemiddelde inneming van 0,8 liter moedermelk per dag betekent dit dat de adequate inneming voor zuigelingen tot en met 5 maanden 0,16 mg per dag bedraagt. Er zijn geen aanwijzingen dat de biobeschikbaarheid van thiamine uit flesvoeding verschilt van die uit moedermelk.

Op grond van het voorgaande stelt de commissie voor zuigelingen tot en met 5 maanden de adequate inneming op 0,2 mg/dag (tabel 4.1).

4.3.3 *Leeftijdsgroepen 6 maanden tot en met 18 jaar*

De commissie kent geen betrouwbare gegevens over de thiaminebehoefte van zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden, en evenmin voor kinderen van 1 tot en met 8 jaar. Daarom leidt de commissie adequate innemingen af via lineaire interpolatie (zie 1.4.6).

Er zijn slechts twee onderzoeken bekend met betrekking tot de thiaminebehoefte van adolescenten. In Brits onderzoek bij 13- en 14-jarige jongens (n = 19) en meisjes (n = 35) bedroeg de gemiddelde thiamine-inneming 0,21 mg/MJ, ofwel 1,52 mg/dag bij meisjes en 1,95 mg/dag bij jongens (Bai94). Ondanks deze ogenschijnlijk adequate inneming had 12% van de meisjes en 17% van de jongens een ETKAC groter dan 1,25. De thiamine-inneming was echter niet gerelateerd aan de thiamineconcentratie in de rode bloedlichaampjes, en evenmin aan de ETKA of ETKAC (Bai94). Anderen voerden een depletie-repletie-onderzoek uit bij negen meisjes van 16 tot en met 18 jaar. Op basis van de thiamine-uitscheiding in de urine stelden zij dat de gemiddelde behoefte lager is dan 1,3 mg thiamine per dag (Har57).

Omdat de resultaten van deze twee onderzoeken sterk uiteenlopen, leidt de commissie adequate innemingen af via lineaire extrapolatie (zie 1.4.6). Aldus stelt de commissie de volgende adequate innemingen vast: 0,2 mg/dag voor zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden, 0,3 mg/dag voor kinderen van 1 tot en met 3 jaar, 0,5 mg/dag voor 4- tot en met 8-jarigen, 0,8 mg/dag voor 9- tot en met 13-jarigen en 1,1 mg/dag voor 14- tot en met 18-jarigen (tabel 4.1).

4.3.4 *Leeftijdsgroep 19 tot en met 50 jaar*

Een aantal klassieke interventie-onderzoeken toonde aan dat klinische verschijnselen van een thiaminedeficiëntie optreden bij een inneming van 0,045 mg/MJ of minder (Hor48). Het duurde 30 tot 300 dagen totdat de verschillende deficiëntieverschijnselen optraden (Wir77). De commissie kent geen onderzoek dat de thiaminebehoefte van mannen en vrouwen op systematische wijze vergelijkt. Melnick en medewerkers veronderstellen voor mannen en vrouwen, op basis van de thiamine-uitscheiding in de urine, dat de weefselvoorraden adequaat zijn bij een inneming van 1,0 mg thiamine per dag, overeenkomend met 0,08 mg/MJ (Mel42).

Bamji en collega's leidden voor Indiase mannen uit de uitscheiding via de urine een gemiddelde behoefte af van 0,075 mg/MJ (1,02 mg/dag): op basis van de ETKA stelden zij voor mannen een gemiddelde behoefte vast van 0,080 mg/MJ (Bam70). Sauberlich en medewerkers voerden een gecontroleerd depletie-repletie-onderzoek uit bij zeven jonge mannen (Sau79). Op basis van de ETKAC schatten zij de behoefte op 0,070 mg/MJ (0,84 mg/dag). Bij dit niveau van inneming bleef de ETKAC kleiner dan 1,25 en bedroeg

de gemiddelde thiamine-uitscheiding 0,090 mg/dag (0,045 mg/g creatinine). Ziporin en medewerkers deden een soortgelijk onderzoek bij acht jonge mannen met een gemiddelde energie-inneming van 12 MJ (Zip65). Om deze mannen in thiaminebalans — op geleide van de thiamine-uitscheiding — te houden was 0,8 tot 0,9 mg thiamine per dag nodig (70 g/MJ; Zip65). Deze interventie-onderzoeken wijzen eenduidig op een gemiddelde thiaminebehoefte voor volwassen mannen van 70 tot
80 µg/MJ.

Observationeel onderzoek van Wood en medewerkers, bij vijf jonge mannen (Woo80), ondersteunt het voorgaande. Hun thiamine-inneming van 0,5 mg/dag (0,04 mg/MJ) bleek te laag te zijn: na vijf weken hadden drie van de vier proefpersonen een thiamine-uitscheiding van minder dan 0,027 mg/g creatinine. Anderson en collega's gebruikten een andere normaalwaarde. Hun onderzoek betrof zes mannen die — op basis van een ETKA en ETKAC groter dan 1,15 — een subklinische thiaminedeficiëntie hadden, bij een gemiddelde thiamine-inneming van 0,11 mg/MJ (And86).

In genoemd onderzoek van Bamji hadden Indiase vrouwen een significant hogere thiamine-uitscheiding dan mannen, bij een gelijke thiamine-inneming per MJ. De — uit de uitscheiding afgeleide — gemiddelde behoefte van de vrouwen was
0,063 mg/MJ (0,53 mg/dag). Op basis van de ETKA was de gemiddelde behoefte voor vrouwen 0,051 mg/MJ (Bam70). Het bij zes vrijwilligsters verhogen van de thiamine-inneming — vanaf het niveau van 0,10 mg/MJ en bij een gemiddelde energie-inneming van 7,3 MJ — veroorzaakte een lineaire toename in ETKA (Reu67). Op basis van schattingen van de ETKA schatten zij de behoefte op 0,09-0,12 mg/MJ; op basis van de thiamine-uitscheiding resulteert 0,14 mg/MJ (Reu67).

In een groep 18- tot 26-jarige vrouwen (n = 18) met een op basis van een driedaagse terugvraagmethode geschatte thiamine-inneming van 0,82 mg per dag (0,11 mg/MJ), had de helft een — te lage — thiamine-uitscheiding van minder dan 0,150 mg/g creatinine. Geen van de proefpersonen had een uitscheiding lager dan 0,027 mg/g creatinine en 54% had een te hoge ETKAC (groter dan of gelijk aan 1,15; Hen70). In een andere groep jonge vrouwen met een gemiddelde inneming van
1,02 mg thiamine per dag (0,13 mg/MJ) hadden 19 van de 20 een thiamine-uitscheiding lager dan 0,150 mg/g creatinine (bij 6 van de 20 was die uitscheiding minder dan 0,027 mg/g creatinine), en 20% had een abnormale ETKAC (Hen70). Deze observationele bevindingen suggereren dat waarden van respectievelijk 0,11 en 0,13 mg/MJ te laag zijn als aanbevolen hoeveelheid thiamine voor vrouwen. De vijf vrouwen — in genoemd onderzoek van Anderson — met een inadequate thiaminestatus hadden een gemiddelde thiamine-inneming van 0,12 mg/MJ (And86).

Voor een aantal onderzoeken is enige twijfel gerechtvaardigd over de juistheid van de schatting van de thiamine-inneming en de gebruikte criteria. Sommige onderzoeken bij vrouwen zijn uitgevoerd met lage thiamine-innemingen. De commissie concludeert niette-

Tabel 4.1 Voedingsnormen voor thiamine.

groep	afleidingsmethoden	gemiddelde behoefte, mg/dag	aanbevolen hoeveelheid, mg/dag	adequate inneming, mg/dag
0 tot en met 5 maanden	gemiddelde inneming via moedermelk			0,2
6 tot en met 11 maanden	interpolatie			0,2
1 tot en met 3 jaar	interpolatie			0,3
4 tot en met 8 jaar	interpolatie			0,5
9 tot en met 13 jaar	interpolatie			0,8
14 tot en met 18 jaar	interpolatie			1,1
19 tot en met 50 jaar, mannen	biochemische statusparameters	0,8	1,1	
19 tot en met 50 jaar, vrouwen	biochemische statusparameters	0,8	1,1	
vanaf 51 jaar, mannen	biochemische statusparameters			1,1
vanaf 51 jaar, vrouwen	biochemische statusparameters			1,1
zwangere vrouwen	factoriële methode	1	1,4	
lacterende vrouwen	factoriële methode	1,2	1,7	

min dat de gemiddelde thiaminebehoefte voor mannen tussen 0,07 en 0,08 mg/MJ ligt en voor vrouwen ongeveer 0,09 mg/MJ bedraagt. Blijkens de derde Nederlandse voedselconsumptiepeiling is de energie-inneming 11,2 MJ/dag bij volwassen mannen en 8,5 MJ/dag bij volwassen vrouwen (Hul98). Aldus schat de commissie dat de thiaminebehoefte voor mannen en vrouwen respectievelijk 0,84 en 0,77 mg/dag bedraagt.

Aldus schat de commissie dat voor zowel mannen als vrouwen van 19 tot en met 50 jaar de gemiddelde behoefte 0,8 mg/dag bedraagt, en stelt een aanbevolen hoeveelheid vast van 1,1 mg/dag.

4.3.5 *Leeftijdsgroep 51 jaar en ouder*

Met het vorderen van de leeftijd daalt de ETKA (Mar69). Een abnormale ETKAC komt bij ouderen verhoudingsgewijs vaker voor dan bij jongeren (Wie94). Beide bevindingen suggereren dat de thiaminestatus verslechtert met het ouder worden. Mogelijk zijn een geringere voedsel- en thiamine-inneming hiervoor verantwoordelijk. Er zijn echter ook aanwijzingen dat bij ouderen de behoefte aan thiamine verhoogd is. Oldham vond — bij alle innemingen tussen 0,33 en 1,70 mg thiamine per dag — in een onderzoek bij acht

18- tot en met 22-jarige en tien 52- tot 73-jarige vrouwen dat de oudere vrouwen een lagere thiamine-uitscheiding hadden dan jongeren (Old62). Dit suggereert dat de thiaminebehoefte van oudere vrouwen — in verhouding tot hun energiebehoefte — hoger is dan die van jongere vrouwen. Er zijn geen andere onderzoeken bekend de relatie tussen de leeftijd en de thiaminebehoefte.

Uit onderzoeken naar de thiaminestatus van Nederlandse ouderen valt af te leiden dat, uitgaande van de ETKA, een thiamine-inneming tussen 0,10 en 0,12 mg/MJ adequaat is (Bow77, Löw86, Sch85). Minder dan 4% van de 292 zelfstandig wonende ouderen in een Rotterdamse huisartsenpraktijk had een slechte thiaminestatus (ETKAC groter dan 1,25); de thiamine-inneming in deze groep ouderen varieerde bij de mannen van 0,75 tot 0,88 mg/dag (0,11 tot 0,12 mg/MJ) en bij de vrouwen van 1,00 tot 1,07 mg/dag (0,11 mg/MJ; Bow79). In Brits onderzoek naar de thiaminestatus bij mensen ouder dan 68 jaar vond men bij een gemiddelde thiamine-inneming van 0,12 mg/MJ vrijwel geen afwijkende waarden voor de ETKA en ETKAC (DHS79).

De commissie acht het niet aannemelijk dat de thiaminebehoefte bij mensen ouder dan 50 jaar afwijkt van die bij 19- tot en met 50-jarigen. Daarom stelt zij ook voor mannen en vrouwen ouder dan 50 jaar een adequate inneming vast van 1,1 mg/dag.

4.3.6 *Zwangerschap*

De resultaten van onderzoeken met betrekking tot de thiaminebehoefte tijdens de zwangerschap zijn niet eenduidig (Reu67, Sau78). Sommige bevindingen suggereren een verhoogde behoefte vanaf het eerste trimester van de zwangerschap. Bij Nederlandse vrouwen met een gemiddelde inneming van 0,12 mg/MJ daalde de ETKA gedurende de zwangerschap licht, maar steeg weer spontaan na de bevalling (Ber83). De ETKAC veranderde tijdens de zwangerschap niet. Dit wijst erop dat tijdens de zwangerschap, bijvoorbeeld door veranderingen in de hormoonstatus, de als normaal te beschouwen niveaus van deze biochemische grootheden af kunnen wijken van die bij niet-zwangeren.

Wegens een toename van de energie-inneming van de zwangere vrouw en de groei van weefsels in het lichaam van de moeder en van de foetus, ligt het voor de hand dat tijdens de zwangerschap de thiaminebehoefte verhoogd is. De commissie schat dat deze extra behoefte 0,2 mg/dag bedraagt.

Aldus stelt de commissie voor zwangere vrouwen een gemiddelde behoefte van 1,0 g/dag en een aanbevolen hoeveelheid van 1,4 mg/dag vast.

4.3.7 *Lactatie*

Bij een thiaminegehalte in moedermelk van 0,20 mg/l en een moedermelkproductie van 0,8 l/dag scheidt de moeder tijdens de lactatieperiode ongeveer 0,16 mg thiamine per dag

uit (zie ook 4.3.2). Tevens is in de lactatieperiode — ten behoeve van het verhoogde energieverbruik — per dag 0,2 mg thiamine extra nodig. Aldus schat de commissie dat per dag een extra hoeveelheid van 0,4 mg thiamine nodig is.

De commissie stelt voor lacterende vrouwen een gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid vast van respectievelijk 1,2 en 1,7 mg/dag.

4.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming

Ongunstige effecten van een hoge inneming van thiamine zijn nauwelijks gerapporteerd. Na intraveneuze toediening tot 500 mg bij de mens zijn geen ziekteverschijnselen waargenomen. Na herhaalde parenterale toediening van doses thiamine van meer dan 100 maal de aanbevolen hoeveelheid zijn enige ongunstige reacties bij de mens waargenomen waaronder hoofdpijn, verlamming, hartritmestoornissen en allergische reacties (Gub91).

De eventuele toxiciteit van thiamine is echter niet systematisch onderzocht. Daarom concludeert de commissie dat er geen aanvaardbare bovengrens van inneming is aan te geven.

4.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen

Bijlage B geeft een overzicht van de voedingsnormen in enkele andere rapporten. De huidige Nederlandse aanbevelingen zijn vergelijkbaar met de vorige Nederlandse en met de recente Amerikaanse aanbevelingen. Wel zijn de huidige aanbevelingen voor zwangere en lacterende vrouwen hoger dan de vorige Nederlandse. Vergeleken met de rapporten genoemd in bijlage B zijn de huidige Nederlandse aanbevelingen voor lacterende vrouwen hoog. De aanbevelingen voor Duitsland, Zwitserland en Oostenrijk zijn wat betreft kinderen hoger en voor zwangeren en lacterenden lager dan de huidige Nederlandse aanbevelingen.

Literatuur

And86 Anderson SH, Vickery CA, Nicol AD. Adult thiamine requirements and the continuing need to fortify processed cereals. Lancet 1986; 2: 85-9.

Ari70 Ariaey-Nejad MR, Balaghi M, Baker EM, e.a. Thiamin metabolism in man. Am J Clin Nutr 1970; 23: 764-78.

Bai94 Bailey AL, Finglas PM, Wright AJA, e.a. Thiamin intake, erythrocyte transketolase (*EC* 2.2.1.1) activity and total erythrocyte thiamin in adolescents. Br J Nutr 1994; 72: 111-25.

Bam70 Bamji MS. Transketolase activity and urinary excretion of thiamin in the assessment of thiamin-nutrition status of Indians. Am J Clin Nutr 1970; 23: 52-8.

Ber83 Berg H van den, Bruinse HW. On the role of nutrition in normal human pregnancy. Proefschrift. Utrecht: Rijksuniversiteit, 1983.

Ber93 Berg H van den, Heseker H, Lamand M, e.a. Flair Concerted Action No 10 Status Papers: Introduction, conclusions and recommendations. Internat J Vit Nutr Res 1993; 63: 247-51.

Bet96 Bettendorff L. A non-cofactor role of thiamine derivatives in excitable cells? Arch Physiol Biochem 1996; 104: 745-51.

Bla77 Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. N Engl J Med 1977; 297: 1367-70.

Bon80 Bonjour JP. Vitamins and alcoholism. IV. Thiamin. Int J Vit Nutr Res 1980; 50: 321-38.

Bow77 Bowles CH. Onderzoek naar de voeding en voedingstoestand van zelfstandig wonende bejaarden in een stad-huisartsenpraktijk. ‘s-Gravenhage: Voedingsraad, 1977.

Bow79 Bowles CH. Voedingsgewoonten en gezondheidsaspecten van bejaarden in een Rotterdamse huisartspraktijk 1971-1975. Proefschrift. Leiden: Rijksuniversiteit, 1979.

Bre85 Breen KJ, Buttigieg R, Iossifidis S, e.a. Jejunal uptake of thiamin hydrochloride in man: influence of alcoholism and alcohol. Am J Clin Nutr 1985; 42: 121-6.

Bri80 Brin M. The functional evaluation of vitamin status with special attention to enzyme-coenzyme techniques. In: Santos W, Lopes N, Barbosa JJ, red. Nutrition and food science: present knowledge and utilization. Nutritional biochemistry and pathology, volume 3. New York: Plenum Press, 1980: 131-53.

Bur51 Burch HB, Salcedo J Jr, Carrasco EO, e.a. Nutrition resurvey in Bataan, Philippines, 1950. J Nutr 1951; 46: 239-54.

Con71 Consolazio CF, Johnson HL, Krzywicki J, e.a. Thiamine, riboflavin, and pyridoxine excretion during acute starvation and caloric restriction. Am J Clin Nutr 1971; 24: 1060-7.

Coo67 Cooper JR, Pincus JH. The role of thiamine in nerve condition. In: Wolstenholme GEW, O’Connor M, red. Thiamine deficiency. Ciba Foundation Study Group No. 28. London: Churchill, 1967: 112-34.

DHS79 Department of Health and Social Security. Report on health and social subjects. Nutrition and health in old age. Report by the Committee on Medical Aspects and Food Policy. London: HMSO, 1979.

Eva73 Evans WC. Thiaminases and their effects on animals. Vit Horm 1973; 33: 467-504.

Fin93 Finglas PM. Thiamin. Internat J Vit Nutr Res 1993; 63: 270-4.

Fog92a Fogelholm M. Micronutrient status in females during a 24-week fitness-type exercise program. Ann Nutr Metab 1992; 36: 209-18.

Fog92b Fogelholm M, Reheunen S, Gref CG, e.a. Dietary intake and thiamin, iron, and zinc status in elite Nordic skiers during different training periods. Int J Sport Nutr 1992; 2: 351-65.

Fom93 Fomon SJ, McCormick DB. B vitamins and choline. In: Fomon SJ, red. Nutrition of normal infants. St Louis, USA: Mosby-Year Book, Inc., 1993.

Gib90 Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York, NY: Oxford University Press, Inc., 1990.

Gre85 Greenberg DA, Diamond I. Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Tarter RE, van Thiel DH, red. Alcohol and the brain. Chronic effects. New York: Plenum Press, 1985: 295-314.

Gre97 Gregory JF III. Bioavailability of thiamin. Eur J Clin Nutr 1997; 51 (suppl. 1): S34-S7.

Gub91 Gubler CJ. Thiamin. In: Machlin LJ, red. Handbook of vitamins, 2e ed. New York: Marcel Dekker, 1991: 233-81.

Har57 Hart M, Reynolds MS. Thiamine requirement of adolescent girls. J Home Econ 1957; 49: 35-7.

Har98 Harper CG, Sheedy DL, Lara AI, e.a. Prevalence of Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia: has thiamine fortification made a difference? Med J Aust 1998; 168: 542-5.

Hen70 Henshaw JL, Noakes G, Morris SO, e.a. Method for evaluating thiamine adequacy in college women. J Am Diet Assoc 1970; 57: 436-41.

Hor48 Horwitt MK, Liebert E, Kreisler O, e.a. Investigations of human requirements for B-complex vitamins. Bulletin of the National Research Council, nr. 116. Washington DC: National Academy of Sciences, 1948.

Hoy75 Hoyumpa AM, Breen KJ, Schenker S, e.a. Thiamine transport across the rat intestinate. II. Effect of ethanol. J Lab Clin Med 1975; 86: 803-16.

Hoy80 Hoyumpa AM. Mechanisms of thiamine deficiency in chronic alcoholism. Am J Clin Nutr 1980; 33: 2750-61.

Hul98 Hulshof KFAM, Kistemaker C, Bouma M. De inname van energie en voedingsstoffen door de Nederlandse bevolkingsgroepen - Voedselconsumptiepeiling 1997-1998. Tabel 3 en 4. TNO-rapport V98.805, Zeist, 1998.

Ito78 Itokawa Y. Effect of nutrient toxicities in animals and man: thiamine. In: Rechcigl M Jr, red. Nutritional disorders. Volume I. Effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1978; 3-23.

Kra66 Kraut H, Wildemann L, Böhm M. Untersuchungen zum Thiaminbedarf des Menschen. Int Z Vitaminforsch 1966; 66: 157-93

Kur80 Kuriyama M, Yokomine R, Arima H, e.a. Blood vitamin B1, transketolase and thiamine pyrophosphate (TPP) effect in beriberi patients, with studies employing discriminant analysis. Clin Chim Acta 1980; 108: 159-68.

Laf97 Laforenza U, Patrini C, Alvisi C, e.a. Thiamine uptake in human intestinal biopsy specimens, including observations from a patient with acute thiamine deficiency. Am J Clin Nutr 1997; 66: 320-6.

Loe75 Loew FM. A thiamin-responsive polioencephalomalacia in tropical and non-tropical livestock production systems. Wld Rev Nutr Diet 1975; 20: 168-83.

Löw86 Löwik MRH, e.a. Onderzoek naar de voeding en voedingstoestand van ogenschijnlijk gezonde, zelfstandig wonende mensen van 65 tot 80 jaar. Rapport V 86.466. Zeist: CIVO Instituten TNO, 1986.

Mar69 Markkanen T, Heikinheimo R, Dahl M. Transketolase activity of red blood cells from infancy to old age. Acta Haematol 1969; 42: 148-53.

McC94 McCormick DB, Green HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: Saunders, 1994.

Mel42 Melnick D. Vitamin B1 (thiamine) requirement of man. J Nutr 1942; 24: 139.

Mic47 Mickelsen O, Caster WO, Keys A. A statistical evaluation of the thiamine and pyramin excretions of normal young men on controlled intakes of thiamine. J Biol Chem 1947; 168: 415-31.

Mur47 Von Muralt A. Thiamine and peripheral neurophysiology. Vit Horm 1947; 2: 93-118.

Old46 Oldham HG, Davis MV, Roberts LJ. Thiamine excretions and blood levels of young women on diets containing varying levels of B-vitamins, with some observations on niacin and pantothenic acid. J Nutr 1946; 32: 163-80.

Old62 Oldham HG. Thiamine requirements of women. Ann NY Acad Sci 1962; 98: 542-9.

Rec78 Rechcigl M Jr. Nutritional disorders. Volume III. Effect of nutrient deficiencies in man. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1978.

Reu67 Reuter H, Gassmann B, Erhardt V. Beitrag zur Frage des menschlichen Thiaminbedarfs. Int Z Vitaminforsch 1967; 35: 315-28.

Sau67 Sauberlich HE. Biochemical alterations in thiamine deficiency. Their clinical interpretation. Am J Clin Nutr 1967; 20: 528-42.

Sau74 Sauberlich HE, Dowdy RP, Skala JH. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Cleveland, Ohio, USA: CRC Press Inc., 1974

Sau78 Sauberlich HE. Vitamin indices. In: National Research Council. Laboratory indices of nutritional status in pregnancy. Washington DC: National Academy of Sciences, 1978: 109-56.

Sau79 Sauberlich HE, Herman YF, Stevens CO, e.a. Thiamin requirement of the adult human. Am J Clin Nutr 1979; 32: 2237-48.

Sch82 Schrijver J, Speek AJ, Klosse JA, e.a. A reliable semi-automatic method for the determination of total thiamine in whole blood by the thiochrome method with high-performance liquid chromatography. Ann Clin Biochem 1982; 19: 52-6.

Sch85 Schrijver J, van Veelen BW, Schreurs WH. Biochemical evaluation of the vitamin and iron status of an apparently healthy Dutch free-living elderly population. Comparison with younger adults. Int J Vit Nutr Res 1985; 55: 337-49.

Sch91 Schrijver J. Biochemical markers for micronutrient status and their interpretation. In: Pietrzik K, red. Modern lifestyles, lower energy intake and micronutrient status. London: Springer-Verlag, 1991: 55-85.

Tom68 Tomasulo PA, Kater RM, Iber FL. Impairment of thiamine absorption in alcoholism. Am J Clin Nutr 1968; 21: 1341-4.

Vim76 Vimokesant S, Nakornchai S, Rungruangsak K, e.a. Food habits causing thiamine deficiency in humans. J Nutr Sci Vitaminol-Tokyo 1976; 22 (suppl): 1-2.

Wie94 Wielen RPJ van der, de Groot CPGM, van Staveren WA. Dietary intake of water-soluble vitamins in elderly people living in a Western society (1980-1993). Nutr Res 1994; 14: 605-38.

Wil38 Williams RR, Spies TD. Vitamin B1 (Thiamin) and its use in medicine. New York: MacMillan Company, 1938.

Wir77 Wirths W. Thiamin. Ernährungs-Umschau 1977; 24: 399-402.

Woo80 Wood B, Gijsbers A, Good A, e.a. A study of partial thiamin restriction in human volunteers. Am J Clin Nutr 1980; 33: 848-61.

Zip65 Ziporin ZZ, Nunes WT, Powell RC, e.a. Thiamine requirement in the adult human as measured by urinary excretion of thiamine metabolites. J Nutr 1965; 85: 297-304.

5.1 Inleiding *129*
5.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen *129*
5.1.2 Fysiologische betekenis *129*
5.1.3 Deficiëntieverschijnselen *130*
5.1.4 Biochemische parameters van de voedingstoestand *130*
5.1.5 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten *131*

5.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden *131*
5.2.1 Voedingsfactoren *131*
5.2.2 Overige factoren *133*

5.3 Gemiddelde behoefte en anbevolen hoeveelheid of adequate inneming *133*
5.3.1 Afleidingsmethoden *133*
5.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden *133*
5.3.3 Leeftijdsgroepen 6 tot en met 18 jaar *134*
5.3.4 Leeftijdsgroep 19 tot en met 50 jaar *135*
5.3.5 Leeftijdsgroep 51 en ouder *136*
5.3.6 Zwangerschap *137*
5.3.7 Lactatie *137*

5.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming *138*

5.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen *138*

Hoofdstuk **5**

Riboflavine

Riboflavine

5.1 Inleiding

5.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen

Riboflavine, ofwel 7,8-dimethyl-10-(1'-D-ribityl)isoalloxazine, is in water oplosbaar. Het is een B-vitamine dat in vrije vorm voor komt, maar ook als onderdeel van co-enzymen (zie 5.1.2). Voedingssupplementen en verrijkte voedingsmiddelen bevatten riboflavine meestal in de vrije vorm.

5.1.2 Fysiologische betekenis

Riboflavine vormt een onderdeel van de co-enzymen flavine-adeninedinucleotide (FAD) en flavinemononucleotide (FMN). FMN bestaat uit riboflavine en een fosfaatgroep; FAD is een verbinding van FMN en adenosinemonofosfaat. Beide stoffen zijn actief wanneer gebonden aan eiwitten. Deze zogenoemde flavinegebonden enzymen zijn betrokken bij talrijke oxidatie- en reductiereacties, waaronder de oxidatie van aminozuren tot ketozuren, de synthese en afbraak van vetzuren, en reacties in de citroenzuurcyclus en in de elektronentransportketen (Coo84). Ze spelen ook een rol in het metabolisme van niacine, vitamine B6, vitamine B12 en foliumzuur. Het lichaam van een volwassen man bevat 0,25 tot 0,50 g riboflavine (Bat97).

5.1.3 *Deficiëntieverschijnselen*

Er zijn bij de mens experimenten gedaan naar de effecten van een riboflavinedeficiënte voeding. Deelnemers ontwikkelden ontstekingen van de opperhuid op de grens met slijmvlies zoals bij de lippen, vooral bij de mondhoeken. Ontstekingen deden zich ook voor in huidplooien bij de neus en op de huid van het scrotum. Deze verschijnselen zijn echter niet specifiek voor een riboflavinedeficiëntie.

Riboflavinedeficiëntie gaat gepaard met een verlaging van het hemoglobinegehalte, en kan ernstige afwijkingen in het bloedbeeld tot gevolg hebben (Bro58, Hor49, Hor80). Riboflavinedeficiëntie gaat vaak samen met deficiënties van andere voedingsstoffen. Ernstige riboflavinedeficiëntie kan van invloed zijn op het metabolisme van pyridoxine en op de omzetting van tryptofaan naar fysiologisch actieve vormen van niacine (McC89).

Het lijkt erop dat het lichaam tot op zekere hoogte in staat is zich aan te passen aan een lage inneming van riboflavine. Door afbraak van weefsels die niet voor directe overleving noodzakelijk zijn, zou een minimum hoeveelheid riboflavinebevattende enzymen tijdelijk beschikbaar kunnen blijven voor de weefsels die dat wèl zijn.

5.1.4 *Biochemische parameters van de voedingstoestand*

Bij een onvoldoende voorziening met riboflavine neemt de activiteit van flavinegebonden enzymen af (Pre81). Men beschouwt de zogenoemde activeringscoëfficiënt van glutathionreductase in de rode bloedlichaampjes (EGRAC) als een gevoelige en specifieke maat voor de riboflavinestatus. Als grens tussen een adequate en inadequate riboflavinestatus hanteert men waarden van EGRAC die variëren van 1,2 tot 1,7 (Bat93); de meeste onderzoekers gebruiken een waarde van 1,2 tot 1,4. Bij volledige verzadiging van de weefsels met riboflavine is de EGRAC lager dan 1,2 à 1,4; bij een waarde tussen 1,2 en 1,4 zou de riboflavinestatus marginaal zijn.

De flavineconcentratie in de rode bloedlichaampjes is indicatief voor de hoeveelheid functioneel riboflavine. Men beschouwt waarden groter dan 400 nmol/l als adequaat, terwijl waarden lager dan 270 nmol/l wijzen op een — subklinisch — riboflavinetekort. Bij een adequate voorziening met riboflavine is, in de rode bloedlichaampjes, de verhouding tussen de gehaltes aan riboflavine en hemoglobine hoger dan 0,45 µg/g (Bat93).

Een vooral in grootschalig onderzoek veel gebruikte maat voor de riboflavinestatus is de uitscheiding van riboflavine via de urine. Men spreekt van een — ernstig — riboflavinetekort wanneer de riboflavine-uitscheiding minder is dan 27 µg/g creatinine (Bat93). Zowel de lichaamsvoorraad als de recente inneming van riboflavine beïnvloeden

de riboflavine-uitscheiding via de urine. Bij een gemiddelde tot hoge riboflavine-inneming (hoger dan 0,1 mg/MJ) is de uitscheiding via de urine een goede maat voor de recente inneming van riboflavine; bij een lage riboflavine-inneming is de uitscheiding vooral een maat voor de voorraad aan riboflavine. De uitscheiding blijft laag totdat een inneming is bereikt waarboven de fractie — van het ingenomen riboflavine — die het lichaam via de urine uitscheidt, toeneemt (Boi93, Bro58). De commissie hanteert dit niveau van inneming als een schatting van de behoefte.

Een werkgroep opgericht in het kader van een Europees samenwerkingsverband (FLAIR) heeft geconcludeerd dat de EGRAC de beste maat is voor de riboflavinestatus (Ber93). De commissie onderschrijft deze conclusie.

5.1.5 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten

Er zijn onderzoeksgegevens die een verband laten zien tussen een lage riboflavinestatus en het optreden van — onder meer — slokdarmkanker (Mer91). In Chinees onderzoek had het gedurende meer dan vijf jaar innemen van — extra — riboflavine en niacine echter geen effect op de totale sterfte of de sterfte ten gevolge van kanker (Blo95). Leske en medewerkers vonden een relatie tussen het vertroebelen van de ooglens en een verhoogde glutathionreductase-activiteit; dit laatste duidt op een lage riboflavinestatus (Les95).

De commissie acht de gegevens over voornoemde relaties te beperkt om — mede — op basis hiervan de voedingsnormen voor riboflavine vast te stellen.

5.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden

5.2.1 Voedingsfactoren

Biobeschikbaarheid

Absorptie van riboflavine is een actief proces dat geschiedt in het voorste gedeelte van de dunne darm. Tot een inneming van 27-30 mg riboflavine in één maaltijd neemt de riboflavineconcentratie in het plasma recht evenredig toe met de ingenomen hoeveelheid (McC97, Zem96). Het lichaam scheidt via een infuus toegediend riboflavine met dezelfde snelheid — via de urine — uit als oraal ingenomen riboflavine; dit betekent dat de absorptie in de darm vrijwel volledig is (Hor66).

Energie

Gezien de functie van flavinegebonden enzymen in de energiestofwisseling (zie 5.1.2) is het aannemelijk dat de riboflavinebehoefte afhangt van het energieverbruik van het li-

chaam. Een overzicht van onderzoek op dit gebied heeft laten zien dat de inneming bij volwassenen steeds ten minste 0,06 mg riboflavine per MJ bedroeg (Bro58). Op basis hiervan heeft de FAO/WHO besloten de aanbevelingen voor riboflavine te relateren aan het energieverbruik (FAO67).

Het verband tussen de behoefte aan riboflavine en het energieverbruik is door Horwitt ter discussie gesteld (Hor66). Hij wees erop dat in twee van de zeven in voornoemd overzicht (Bro58) aangehaalde onderzoeken de riboflavine-uitscheiding met de urine hoger was dan zoals verwacht bij een inneming op het niveau van de gemiddelde behoefte. Een tweede kanttekening is dat nooit is aangetoond dat een hoger energieverbruik gepaard gaat met een lagere uitscheiding van riboflavine. Bij personen met een zeer hoog energieverbruik, bijvoorbeeld sporters, is echter wel een verhoogde riboflavine-uitscheiding in de urine waargenomen (Bel85, Soa93).

De commissie acht de aanwijzingen voor een invloed van het energieverbruik op de riboflavinebehoefte niet overtuigend.

Eiwit

Er zijn gegevens die een verband laten zien tussen het metabolisme van riboflavine en dat van eiwit. Zo kan het lichaam bij ernstig eiwittekort riboflavine niet benutten (Bro58). Onzeker is of in een dergelijke uitzonderlijke situatie het verhogen van de riboflavine-inneming nog effect heeft. De commissie acht het — bij in Nederland gebruikelijke innemingen — onaannemelijk dat de inneming van eiwit de behoefte aan riboflavine substantieel beïnvloedt.

Pyridoxine

De omzetting van vitamine B6 ofwel pyridoxine in het functionele co-enzym pyridoxaal 5'-fosfaat (PLP) is afhankelijk van riboflavine. Bij ouderen bestaat, bij normale innemingen, een verband tussen de riboflavine- en de vitamine B6-status (Mad98, McC89). Bij mensen met een lage inneming van zowel riboflavine als vitamine B6 verbeterde riboflavinesuppletie de status wat betreft beide vitamines. Een betrouwbare uitspraak over de invloed van de inneming van vitamine B6 op de behoefte aan riboflavine acht de commissie niet mogelijk.

5.2.2 Overige factoren

Lichamelijke activiteit

Bij zowel vrouwen (Bel83, Bel84, Bel85) als bij mannen (Soa93) verhoogt lichamelijke inspanning de EGRAC. Het is echter mogelijk dat inspanning slechts de verdeling van riboflavine in het lichaam beïnvloedt; in dat geval duidt een verhoogde EGRAC niet noodzakelijkerwijs op een verhoogde behoefte. Resultaten van onderzoek bij zwemmers en bij vrouwen met overgewicht suggereren dat dit laatste het geval is (Bel85, Tre84). Suppletie met riboflavine had geen invloed op het prestatievermogen, de aërobe capaciteit of het uithoudingsvermogen van ouderen (Win92). De commissie acht het onwaarschijnlijk dat lichamelijke activiteit de behoefte aan riboflavine substantieel beïnvloedt.

5.3 Gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming

5.3.1 Afleidingsmethoden

De commissie leidt de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid voor volwassenen af van de relatie tussen de inneming en biochemische parameters van de voedingstoestand (zie 1.4.3 en 5.1.4). De adequate inneming voor zuigelingen tot en met 5 maanden baseert zij op de gemiddelde inneming bij volledige borstvoeding (zie 1.4.5); de adequate innemingen van de leeftijdsgroepen van 6 maanden tot en met 18 jaar zijn gebaseerd op interpolatie (zie 1.4.6). Voor zwangere en lacterende vrouwen hanteert de commissie de factoriële methode (zie 1.4.4). Tabel 5.1 beschrijft per categorie de bij het vaststellen van de voedingsnormen gehanteerde criteria, en geeft de normen zelf weer.

5.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden

Er zijn geen aanwijzingen voor een verschil in biobeschikbaarheid van riboflavine uit flesvoeding en uit moedermelk. Wanneer de riboflavine-inneming van de moeder laag is, is ook de riboflavineconcentratie van de moedermelk laag. Een dagelijkse inneming van 2,5 mg riboflavine lijkt voldoende om tijdens de lactatieperiode een normale riboflavinestatus te handhaven (Lön86). De moedermelk van moeders met een gemiddelde riboflavine-inneming van minder dan 3,0 mg/dag bevat gemiddeld 0,53 mg riboflavine per liter (Fom93) en levert de zuigeling, bij een consumptie van 0,8 l/dag, 0,42 mg riboflavine per dag.

Voor zuigelingen tot en met 5 maanden stelt de commissie een adequate inneming vast van 0,4 mg/dag (tabel 5.1).

5.3.3 *Leeftijdsgroepen 6 maanden tot en met 18 jaar*

Er is weinig onderzoek verricht naar de riboflavinebehoefte van kinderen en adolescenten. In een onderzoek bij drie jongens van respectievelijk 14, 22 en 32 maanden oud met een normale eiwitinneming en een gemiddelde energie-inneming van 0,42 MJ per kg lichaamsgewicht per dag is een gemiddelde behoefte gevonden, gebaseerd op riboflavine-uitscheiding met de urine, van 0,4 mg riboflavine per dag (Sny49). Aldus geschat was de gemiddelde behoefte van twee vijfjarige jongens — met een energie-inneming van 5,9 en 6,3 MJ/dag — 0,13 mg/MJ ofwel 0,7-0,8 mg riboflavine per dag (Old44).

Bij adolescenten met riboflavinedeficiëntie, onder andere resulterend in huiduitslag op het scrotum, leidde een riboflavine-inneming van 0,95 mg/dag na twee weken níet — te oordelen naar de riboflavine-uitscheiding met de urine — tot weefselverzadiging. Wel verdween binnen 17 dagen bij acht van de tien jongens de huiduitslag, en leidde een inneming van meer dan 0,95 mg/dag leidde binnen twee weken tot weefselverzadiging (Lo85).

De commissie acht de beschreven gegevens te beperkt om de gemiddelde behoefte van kinderen en adolescenten vast te stellen. Daarom leidt zij via interpolatie adequate innemingen af (zie 1.4.6). Aldus stelt de commissie de volgende adequate innemingen vast: 0,4 mg/dag voor zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden, 0,5 mg/dag voor 1- tot en met 3-jarigen, 0,7 mg/dag voor 4- tot en met 8-jarigen, 1,0 mg/dag voor 9- tot en met 13-jarigen, 1,5 mg/dag voor 14- tot en met 18-jarige jongens en 1,1 mg/dag voor 14- tot en met 18-jarige meisjes (tabel 5.1).

5.3.4 *Leeftijdsgroep 19 tot en met 50 jaar*

Klassieke langetermijnonderzoeken bij volwassenen hebben laten zien dat een voeding die minder dan 0,06 mg riboflavine per MJ bevat na enkele maanden klinische deficiëntieverschijnselen veroorzaakt. Een voeding met meer dan 0,06 mg riboflavine per MJ voorkomt deze verschijnselen, en laat ook eventueel reeds aanwezige verschijnselen verdwijnen (Bro58).

Horwitt en medewerkers vonden dat de riboflavine-uitscheiding via de urine met een factor vier toenam — gemeten nadat de uitscheiding weer constant was geworden — wanneer mannelijke proefpersonen hun inneming verhoogden van 1,1 tot 1,6 mg/dag (Hor50). De gebruikte testvoedingen leverden ongeveer 9,2 MJ/dag. Voorts bleek de verhouding tussen de hoeveelheid riboflavine in de urine en die in de voeding constant te zijn tot een inneming van 1,1 mg/per dag. Personen die gedurende meer dan acht jaar 1,1 mg riboflavine per dag innamen scheidden een gesuppleerde extra hoeveelheid van 1 mg riboflavine per dag volledig met de urine uit (Hor66). Daar dit wijst op weefselverzadi-

ging, beschouwt men 1,1 mg/dag als het niveau dat de inneming ten minste zou moeten bedragen.

Kuizon en collega's stelden vast dat bij vijf van zeven Filippijnse vrouwen een inneming van 0,1 mg riboflavine per MJ binnen 20 dagen de EGRAC verlaagde tot beneden 1,3. De gemiddelde riboflavinebehoefte van deze vrouwen was dus niet hoger dan 0,1 mg/MJ (0,7 tot 0,8 mg/dag; Kui92).

In bevolkingsonderzoek zijn bij een riboflavine-inneming van minder dan 0,7 mg/dag klinische deficiëntieverschijnselen en een zeer lage riboflavine-uitscheiding met de urine (minder dan 0,04 mg/dag) waargenomen (FAO67). Bij groepen met een riboflavine-inneming van 1,0 tot 1,3 mg/dag was de uitscheiding met de urine aanmerkelijk hoger, namelijk circa 0,16 mg/dag (FAO67).

Roughead en McCormick bepaalden, bij personen met een geschatte riboflavine-inneming uit de voeding van 1,7 mg of meer, de hoeveelheid riboflavine en flavinemetabolieten in de urine voor en na toediening van 1,7 mg riboflavine in een supplement (Rou91). Zij vonden het grootste gedeelte van de gesuppleerde hoeveelheid terug in de urine.

Er lijken geen verschillen te bestaan in riboflavinebehoefte — gerelateerd aan de energie-inneming — tussen mannen en vrouwen (Bat89, Rou91, Zem96). Gezien de hogere energie-inneming bij mannen acht de commissie het aannemelijk dat mannen een hogere riboflavinebehoefte hebben dan vrouwen. De commissie schat, voornamelijk op grond van het onderzoek van Horwitt en medewerkers (Hor66), dat de gemiddelde riboflavinebehoefte voor volwassen mannen (19 tot en met 50 jaar) 1,1 mg/dag bedraagt. Bij vrouwen houdt de commissie rekening een lagere energie-inneming — gemiddeld 8,5 MJ versus 11,2 MJ voor mannen (Hul98) — en schat dat de gemiddelde behoefte 0,8 mg/dag bedraagt.

De commissie schat dat de gemiddelde behoefte van mannen en vrouwen van 19 tot en met 50 jaar respectievelijk 1,1 en 0,8 mg/dag bedraagt, en stelt aanbevolen hoeveelheden vast van respectievelijk 1,5 en 1,1 mg/dag.

5.3.5 Leeftijdsgroep 51 jaar en ouder

In een interventie-onderzoek hadden vier mannen en tien vrouwen — met een gemiddelde leeftijd van 71 jaar — bij een riboflavine-inneming van 1,0 mg/dag een overmaat aan riboflavine in de urine (Boi93). Bij deze ouderen in Guatemala, met een voeding met weinig koolhydraten en veel vet, nam de riboflavine-uitscheiding via de urine — duidende op weefselverzadiging — bij een stijgende riboflavine-inneming scherp toe vanaf een inneming van 1,13 mg/dag. Deze inneming vormt een schatting van de gemiddelde behoefte. Op basis van het criterium *EGRAC < 1,4* was de behoefte gemiddeld 1,37 mg/dag (Boi93).

Tabel 5.1 Voedingsnormen voor riboflavine.

groep	afleidingsmethoden	gemiddelde behoefte, mg/dag	aanbevolen hoeveelheid, mg/dag	adequate inneming, mg/dag
0 tot en met 5 maanden	gemiddelde inneming via moedermelk			0,4
6 tot en met 11 maanden	interpolatie			0,4
1 tot en met 3 jaar	interpolatie			0,5
4 tot en met 8 jaar	interpolatie			0,7
9 tot en met 13 jaar	interpolatie			1,0
14 tot en met 18 jaar, jongens	interpolatie			1,5
14 tot en met 18 jaar, meisjes	interpolatie			1,1
19 jaar en ouder, mannen	biochemische statusparameters	1,1	1,5	
19 jaar en ouder, vrouwen	biochemische statusparameters	0,8	1,1	
zwangere vrouwen	factoriële methode	1,0	1,4	
lacterende vrouwen	factoriële methode	1,2	1,7	

Tweeënnegentig personen ouder dan 64 jaar (gemiddeld 79 jaar) hadden bij een gemiddelde inneming van naar schatting 1,6 mg riboflavine per dag een EGRAC van gemiddeld 1,2 (vrouwen) en 1,3 (mannen) (Mad98). Bijna de helft van deze ouderen had waarden groter dan of gelijk aan 1,2, terwijl deze bij 9% van de vrouwen en 24% van de mannen groter was dan 1,4 (Mad98). Ook Bailey en collega's constateerden — op basis van het criterium *EGRAC>1,2* — dat 75% van een groep 68- tot 90-jarigen een verhoogde waarde had; desalniettemin had 83% van hen een riboflavine-inneming hoger dan de — Britse — aanbevolen hoeveelheden van 1,3 en 1,1 mg/dag voor respectievelijk mannen en vrouwen (Bai97). Overigens was de EGRAC bij mannen en vrouwen respectievelijk gemiddeld 1,3 en 1,2.

In een Nederlands onderzoek naar de voeding van gezonde 65- tot 79-jarige ouderen was de dagelijkse riboflavine-inneming 1,70 mg bij mannen en 1,51 mg bij vrouwen (Löw89). De EGRAC was gemiddeld respectievelijk 1,12 en 1,09 (Löw90).

Gepubliceerde gegevens over EGRAC of de riboflavine-uitscheiding in de urine (Bat89, Bat97, Boi93, Löw90) suggereren níet dat personen ouder dan 50 jaar een andere riboflavinebehoefte hebben dan 19- tot 50-jarigen. De commissie schat dat de gemiddelde behoefte voor mannen en vrouwen vanaf 51 jaar respectievelijk 1,1 en 0,8 mg/dag bedraagt, en stelt aanbevolen hoeveelheden vast van respectievelijk 1,5 en 1,1 mg/dag.

5.3.6 *Zwangerschap*

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap neemt de riboflavine-uitscheiding met de urine af (Bro58, FAO67), hetgeen kan duiden op een verhoogde behoefte. Bij Nederlandse vrouwen nam in de 34e week van de zwangerschap de totale hoeveelheid circulerend riboflavine enigszins toe, om na de bevalling weer af te nemen. De waarden voor de EGRA en EGRAC vertoonden een grote tussenpersoonsvariatie, maar bleven tijdens de zwangerschap gemiddeld onveranderd (Ber83).

In een groep van 60 zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester had meer dan 20% een EGRAC hoger dan 1,2, terwijl in een vergelijkbare groep van 20 niet-zwangeren een dergelijke waarde niet voorkwam (Vir81). Het niveau van de EGRAC in het derde trimester vertoonde een invers verband met de riboflavine-inneming in het tweede trimester van de zwangerschap (Bad97). De gegevens lieten geen relatie zien tussen de riboflavinestatus en het resultaat van de zwangerschap (Bad97). De bevindingen wijzen op een verhoogde behoefte tijdens de zwangerschap; de commissie tekent hierbij wel aan dat niet bekend is of genoemde normaalwaarden, zoals algemeen gebruikt bij niet-zwangeren, ook bij zwangere vrouwen gelden.

In een Filippijns onderzoek was 0,17 mg riboflavine per MJ (1,7 mg/dag) nodig om bij vier van de acht zwangere proefpersonen de EGRAC te verlagen tot minder dan 1,3 (Kui92).

Veranderingen tijdens de zwangerschap, zoals een hogere energie- en eiwitbehoefte ten behoeve van weefselaanmaak (totaal 0,1 mg riboflavine per dag) en een retentie van

schatting 0,2 mg/dag.

De commissie stelt de gemiddelde behoefte respectievelijk de aanbevolen hoeveelheid tijdens de zwangerschap op respectievelijk 1,0 en 1,4 mg/dag.

5.3.7 *Lactatie*

De commissie acht het aannemelijk dat tijdens de lactatieperiode de riboflavinebehoefte is verhoogd met de hoeveelheid uitgescheiden via de moedermelk, naar schatting 0,4 mg/dag. Aldus stelt de commissie voor lacterende vrouwen een gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid vast van respectievelijk 1,2 en 1,7 mg/dag.

5.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming

Een eenmalige inneming van 60 mg riboflavine had geen nadelige gevolgen; hetzelfde geldt voor een intramusculaire injectie met 12 mg (Zem96). Evenmin had het door 49

patiënten gedurende drie maanden dagelijks — met de maaltijden — innemen van 400 mg riboflavine meetbare ongewenste effecten (Sch94).

De eventuele toxiciteit van riboflavine is echter niet systematisch onderzocht. Daarom concludeert de commissie dat er geen aanvaardbare bovengrens van inneming is aan te geven.

5.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen

Bijlage B geeft een overzicht van de voedingsnormen in enkele andere rapporten. De huidige aanbevelingen voor volwassenen — zwangeren en lacterenden uitgezonderd — zijn lager dan de vorige Nederlandse en andere genoemde aanbevelingen. De voorliggende aanbevelingen voor zwangere en lacterende vrouwen zijn lager dan de vorige Nederlandse, maar komen overeen met de andere aanbevelingen genoemd in bijlage B.

Literatuur

Bad97 Badart-Smook A, van Houwelingen AC, Al MD, e.a. Fetal growth is associated positively with maternal intake of riboflavin and negatively with maternal intake of linoleic acid. J Am Diet Assoc 1997; 97: 867-70.

Bai97 Bailey AL, Maisey S, Southon S, e.a. Relationships between micronutrient intake and biochemical indicators of nutrient adequacy in a 'free-living' elderly UK population. Br J Nutr 1997; 77: 225-42.

Bat89 Bates CJ, Powers HJ, Downes R, e.a. Riboflavin status of adolescents vs elderly Gambian subjects before and during supplementation. Am J Clin Nutr 1989; 50: 825-9.

Bat93 Bates C. Riboflavin. Internat J Vit Nutr Res 1993; 63: 274-7.

Bat97 Bates CJ. Bioavailability of riboflavin. Eur J Clin Nutr 1997; 51 (Suppl 1): S38-42.

Bel83 Belko AZ, Obarzanek E, Kalkwarf HJ, e.a. Effects of exercise on riboflavin requirements of young women. Am J Clin Nutr 1983; 37: 509-17.

Bel84 Belko AZ, Obarzanek E, Roach R, e.a. Effects of aerobic exercise and weight loss on riboflavin requirements of moderately obese, marginally deficient young women. Am J Clin Nutr 1984; 40: 553-61.

Bel85 Belko AZ, Meredith MP, Kalkwarf HJ, e.a. Effects of exercise on riboflavin requirements: Biological validation in weight reducing women. Am J Clin Nutr 1985; 41: 270-7.

Ber83 Berg H van den, Bruinse HW. On the role of nutrition in normal human pregnancy. Proefschrift. Utrecht: Rijksuniversiteit, 1983.

Ber93 Berg H van den, Heseker H, Lamand M, e.a. Flair Concerted Action No 10 Status Papers: Introduction, conclusions and recommendations. Internat J Vit Nutr Res 1993; 63: 247-51.

Bes58 Bessey OA, Lowry OH, Davis EB, e.a. The riboflavin economy of the rat. J Nutr 1958; 64: 185-202.

Blo95 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, e.a. The Linxian trials: Mortality rates by vitamin-mineral intervention group. Am J Clin Nutr 1995; 62: 1424S-1426S.

Boi93 Boisvert WA, Mendoza I, Castañeda C, e.a. Riboflavin requirement of healthy elderly humans and its relationship to macronutrient composition of the diet. J Nutr 1993; 123: 915-25.

Bro58 Bro-Rasmussen F. The riboflavin requirement of animals and man and associated metabolic relations. II. Relation of requirement to the metabolism of protein and energy. Nutr Abstr Rev 1958; 28: 369-86.

Coo84 Cooperman JM, Lopez R. Riboflavin. In: Machlin LJ, red. Handbook of vitamins. New York: Marcel Dekker, 1984: 245-97.

FAO67 FAO/WHO. Requirements of vitamin A, thiamine, riboflavin and niacin. WHO Techn Rep Series 362. Geneva: WHO, 1967.

Fom93 Fomon SJ, McCormick DB. B vitamins and choline. In: Fomon SJ, red. Nutrition of normal infants. St Louis, USA: Mosby-Year Book, Inc., 1993.

Hor49 Horwitt MK, Hills OW, Harvey CC, e.a. Effects of dietary depletion of riboflavin. J Nutr 1949; 39: 357-73.

Hor50 Horwitt MK, Harvey CC, Hills OW, e.a. Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariboflavinosis. J Nutr 1950; 41: 247-64.

Hor66 Horwitt MK. Nutritional requirements of man, with special reference to riboflavin. Am J Clin Nutr 1966; 18: 458-66.

Hor80 Horwitt MK. Riboflavin. In: Goodhart R, Shils ME, red. Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lee & Febiger, 1980; 197-203.

Hul98 Hulshof KFAM, Kistemaker C, Bouma M. De inname van energie en voedingsstoffen door de Nederlandse bevolkingsgroepen - Voedselconsumptiepeiling 1997-1998. Tabel 3 en 4. TNO-rapport V98.805, Zeist, 1998.

Kui92 Kuizon MD, Natera MG, Alberto SP. Riboflavin requirement of Filipino women. Eur J Clin Nutr 1992; 46: 257-64.

Les95 Leske MC, Wu SY, Hyman L, e.a. (Lens Opacities Case Control Study Group). Biochemical factors in the lens opacities case-control study. Arch Ophthalmol 1995; 113: 1113-8.

Lo85 Lo CS. Riboflavin status of adolescent southern Chinese: riboflavin saturation studies. Hum Nutr: Clin Nutr 1985; 39C: 297-301.

Lön86 Lönnerdal B. Effects of maternal dietary intake on human milk composition. J Nutr 1986; 116: 499-513.

Löw89 Löwik MRH, Westenbrink S, Hulshof KFAM, e.a. Nutrition and aging: dietary intake of “apparently healthy” elderly (Dutch Nutrition Surveillance System). J Am Coll Nutr 1989; 8: 347-56.

Löw90 Löwik MRH, Schrijver J, Odink J, e.a. Nutrition and aging: nutritional status of “apparently healthy” elderly (Dutch Nutrition Surveillance System). J Am Coll Nutr 1990; 9: 18-27.

Mad98 Madigan SM, Tracey F, McNulty H, e.a. Riboflavin and vitamin B-6 intakes and status and biochemical response to riboflavin supplementation in free-living elderly people. Am J Clin Nutr 1998; 68: 389-95.

McC89 McCormick DB. Two interconnected B vitamins: Riboflavin and pyridoxine. Physiol Rev 1989; 69: 1170-98.

McC97 McCormick DB. Riboflavin. In: Shils ME, Olson JE, Shike M, e.a., red. Modern nutrition in health and disease. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997.

Mer91 Merrill AH Jr, Foltz AT, McCormick DB. Vitamins and cancer. In: Alfin-Slater RB, Kritchevsky D, red. Cancer and nutrition. New York: Plenum Publishing, 1991: 261-320.

Old44 Oldham H, Johnston F, Kleiger S, e.a. A study of the riboflavin and thiamine requirements of children of preschool age. J Nutr 1944; 27: 435-46.

Pre81 Prentice AM, Bates CJ. A biochemical evaluation of the erythrocyte glutathione reductase (EC 1.6.4.2) test for riboflavin status. I. Rate of specificity of response in acute deficiency. Br J Nutr 1981; 45: 37-52.

Rou91 Roughead ZK, McCormick DB. Urinary riboflavin and its metabolites: Effects of riboflavin supplementation in healthy residents of rural Georgia (USA). Eur J Clin Nutr 1991; 45: 299-307.

Sch94 Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. Rapid Communication: High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: Results of an open pilot study. Cephalalgia 1994; 14: 328-9.

Soa93 Soares MJ, Satyanarayana K, Bamji MS, e.a. The effect of exercise on the riboflavin status of adult men. Br J Nutr 1993; 69: 541-51.

Sny49 Snyderman SE, Ketron KC, Burch HB, e.a. The minimum riboflavin requirement of the infant. J Nutr 1949; 39: 219-32.

Tre84 Tremblay A, Boilard M, Bratton MF, e.a. The effects of a riboflavin supplementation on the nutritional status and performance of elite swimmers. Nutr Res 1984; 4: 201-8.

Vir81 Vir SC, Love AH, Thompson W. Riboflavin status during pregnancy. Am J Clin Nutr 1981; 34: 2699-2705.

Win92 Winters LR, Yoon JS, Kalkwarf HJ, e.a. Riboflavin requirements and exercise adaptation in older women. Am J Clin Nutr 1992; 56: 526-32.

Zem96 Zempleni J, Galloway JR, McCormick DB. Pharmacokinetics of orally and intravenously adminstered riboflavin in healthy humans. Am J Clin Nutr 1996; 63: 54-66.

6.1 Inleiding *143*
6.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen *143*
6.1.2 Fysiologische betekenis *143*
6.1.3 Deficiëntieverschijnselen *144*
6.1.4 Biochemische parameters van de voedingstoestand *144*
6.1.5 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten *144*

6.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden *145*
6.2.1 Voedingsfactoren *145*
6.2.2 Overige factoren *146*

6.3 Gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming *146*
6.3.1 Afleidingsmethoden *146*
6.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden *146*
6.3.3 Leeftijdsgroepen 6 maanden tot en met 18 jaar *147*
6.3.4 Leeftijdsgroep 19 jaar en ouder *148*
6.3.5 Zwangerschap *148*
6.3.6 Lactatie *148*

6.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming *149*

6.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen *150*

Hoofdstuk **6**

Niacine

Niacine

6.1 Inleiding

6.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen

Nicotinezuur en nicotinezuuramide zijn vrij stabiele en in water oplosbare pyridine-3-carbonzuren. De lever kan beide omzetten in het tot de B-vitamines behorende niacine; daarom duidt men nicotinezuur en nicotinezuuramide ook wel aan als niacine. Een andere stof waaruit de lever niacine vormt is het essentiële aminozuur tryptofaan. Normaliter gebruikt het lichaam het beschikbare tryptofaan grotendeels voor de synthese van eiwit; naar schatting dient slechts een zestigste deel daarvan voor de vorming van niacine. Bij een eiwitrijke voeding — zoals in Nederland gebruikelijk is — is dit zestigste deel echter voldoende om geheel in de behoefte aan niacine te voorzien. Omzetting van nicotinezuur in niacine geschiedt met dezelfde efficiëntie als die van nicotinezuuramide in niacine. De voorziening met niacine via de voeding wordt uitgedrukt in nicotinezuurequivalenten; dit is de hoeveelheid nicotinezuur en nicotinezuuramide plus een zestigste van de hoeveelheid tryptofaan.

6.1.2 Fysiologische betekenis

Nicotinezuuramide is een bestanddeel van de co-enzymen nicotine-amide-adenine-dinucleotide (NAD) en nicotineamide-adenine-dinucleotide-fosfaat (NADP). Deze zijn betrokken bij de energievoorziening van de cel; zij spelen onder andere een belangrijke rol

in de citroenzuurcyclus. Glycohydrolases in de lever en darm maken nicotinezuuramide vrij van NAD (Hen79). Met dit nicotinezuuramide maken de weefsels vervolgens naar behoefte hun eigen NAD en NADP. Wanneer in het lichaam een overmaat aan niacine beschikbaar is zet de lever dit om tot N'-methylnicotinezuuramide (NMN) en scheiden de nieren dit uit via de urine. De twee belangrijkste excretieproducten zijn genoemd amide en N'-methyl-2-pyridon-5-carboxamide (Mro76). De uitscheiding van deze stoffen hangt af van de hoeveelheid en vorm van het ingenomen niacine, en van de mate waarin de lichaamsweefsels verzadigd zijn met niacine.

6.1.3 *Deficiëntieverschijnselen*

Een tekort aan niacine veroorzaakt veranderingen in de huid, waaronder gepigmenteerde uitslag en ontstekingen van aan de zon blootgestelde delen van de huid zoals in de nek. Ook zijn er effecten op het slijmvlies van de mond, tong en darm; dit laatste kan diarree veroorzaken. Deze deficiëntieverschijnselen duidt met aan met de term 'pellagra', hetgeen letterlijk 'ruwe huid' betekent. In ernstige gevallen leidt pellagra tot bewustzijnsstoornissen (delirium) of dementie.

6.1.4 *Biochemische parameters van de voedingstoestand*

Diverse biochemische parameters zijn indicatief voor de niacinestatus. Zo kan men de uitscheiding via de urine bepalen van de twee belangrijkste metabolieten van niacine: dat zijn NMN en N'-methyl-2-pyridon-5-carboxamide (zie ook 6.1.2). Als het lichaam over te weinig tryptofaan beschikt, en daardoor ook over te weinig niacine voor de synthese van eiwitten en NAD(P), scheiden de nieren weinig tot geen niacinemetabolieten uit. Een uitscheiding in de urine lager dan 5,8 µmol NMN per dag (0,8 mg/dag) duidt op een niacinetekort. Bij een uitscheiding tussen 6 en 18 µmol/dag (respectievelijk 0,8 en 2,4 mg/dag) spreekt men van marginale status (Sau74).

Een andere parameter is de concentratie van NAD in de rode bloedlichaampjes. Deze is afhankelijk van de mate waarin het lichaam voorzien is met niacine, ofwel de niacinestatus (Jac95). De serumspiegels van voornoemde stoffen vertonen geen tot weinig samenhang met de niacinestatus. Ook de uitscheiding van niacinemetabolieten in de urine wordt beschouwd als een betrouwbare en gevoelige maat voor de niacinestatus (Ber97).

6.1.5 *Invloed op het ontstaan van chronische ziekten*

Er zijn geen aanwijzingen dat de inneming van niacine het ontstaan van chronische ziekten beïnvloedt.

6.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden

6.2.1 Voedingsfactoren

Biobeschikbaarheid

De dunne darm kan geringe hoeveelheden nicotinezuur en nicotinezuuramide absorberen via een natriumafhankelijk, actief proces (Bec77). Absorptie van grote hoeveelheden — bijvoorbeeld enkele grammen — die men in één keer inneemt vindt voornamelijk plaats op passieve wijze, door diffusie.

In graanproducten is het niacine gebonden aan eiwitten of aan koolhydraten, in welke vorm het lichaam deze niet kan absorberen (Ber97, Car82). Een milde alkalische behandeling tijdens het koken of verwerken maakt het gebonden nicotinezuur vrij. Een voorbeeld hiervan is de traditionele wijze van bereiding van tortilla's, met maïs geweekt in kalkwater. Men veronderstelt dat niacine uit graanproducten een biobeschikbaarheid van ongeveer 30% heeft (Car85). De biobeschikbaarheid van niacine in de vorm van de co-enzymen NAD en NADP in vlees is veel groter. Niacine dat is toegevoegd aan voedingsmiddelen bevindt zich in vrije vorm en is daardoor goed absorbeerbaar. Ook in — onder meer — peulvruchten en lever komt niacine voor in de vrije vorm. Koffiebonen bevatten niacine — ongeveer 40 mg per 100 g — in gebonden vorm, genaamd ‘trigonelline’. Door het branden van de koffiebonen vindt omzetting in nicotinezuur plaats; koffie is om deze reden een belangrijke bron van niacine. De commissie meent dat, gezien de ruime niacine-inneming uit andere bronnen, het feit dat de biobeschikbaarheid van niacine uit graanproducten in Nederland tamelijk gering is een ondergeschikte rol speelt.

Energie

Er zijn geen onderzoeken die eenduidig wijzen op een invloed van de energie-inneming op de niacinebehoefte. Desalniettemin acht de commissie het nodig, gezien de functie van niacine in de energiestofwisseling, de voedingsnormen voor niacine aan te passen aan de energie-inneming.

Voedingsstoffen

Bij een lage ijzer-, riboflavine-, of vitamine B6-status is de omzetting van tryptofaan in niacine verlaagd (Gop75). Ook leucine, wanneer aanwezig in grote hoeveelheden, lijkt de omzetting van tryptofaan in niacine te remmen (Gop75). In een interventie-

onderzoek bleek echter geen effect van leucinesuppletie op de niacinestatus (Jac89, Pat80).

6.2.2 *Overige factoren*

De commissie kent geen aanwijzingen voor een invloed van andere factoren — zoals persoonskarakteristieken, leefstijlfactoren en omgevingsfactoren — op de behoefte aan niacine.

6.3 Gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid of adequate inneming

6.3.1 *Afleidingsmethoden*

De commissie baseert de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid voor volwassenen op gegevens over de relatie tussen de inneming en biochemische parameters van de voedingstoestand (zie 1.4.3). De adequate inneming bij zuigelingen tot en met 5 maanden is gebaseerd op de gemiddelde inneming bij volledig met moedermelk gevoede zuigelingen (zie 1.4.5); bij de leeftijdsgroepen van 6 maanden tot en met 18 jaar past de commissie interpolatie toe (zie 1.4.6). Bij zwangere en lacterende vrouwen schat de commissie de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid via de factoriële methode (zie 1.4.4). Tabel 6.1 beschrijft per categorie de bij het vaststellen van de voedingsnormen gehanteerde criteria, en geeft de normen zelf weer.

Het is bij het opstellen van aanbevelingen voor de niacine-inneming vrijwel onmogelijk onderscheid te maken tussen vrij en gebonden niacine. De commissie stelt de aanbevelingen daarom vast in termen van nicotinezuurequivalenten (zie 6.1.1).

6.3.2 *Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden*

Voor zuigelingen tot en met 5 maanden baseert de commissie de adequate inneming op de gemiddelde inneming bij volledig met moedermelk gevoede zuigelingen. Moedermelk bevat gemiddeld 2,1 mg niacine/l en 18 mg tryptofaan/g eiwit (Fom93). Bij een eiwitconcentratie in moedermelk van 8,9 g/l is de tryptofaanconcentratie 0,16 g/l (ongeveer 2,7 NE/l) (Fom93). Omdat zuigelingen een zeer hoog eiwitmetabolisme hebben zal veel van het — essentiële aminozuur — tryptofaan daarvoor nodig zijn. Dit betekent dat de bijdrage van tryptofaan aan het totaal aan nicotinezuurequivalenten lager zal zijn dan een zestigste van het totaal. Daarom beschouwt de commissie voor zuigelingen tot en met 5 maanden alleen de hoeveelheid niacine. Er zijn geen aanwijzingen dat de biobeschikbaarheid van niacine uit moedermelk afwijkt van die uit flesvoeding.

Op basis van het bovenstaande stelt de commissie voor zuigelingen tot en met 5 maanden een adequate inneming vast 2 mg/dag (tabel 6.1).

6.3.3 *Leeftijdsgroepen 6 maanden tot en met 18 jaar*

Er zijn geen gegevens bekend over de niacinebehoefte van 1/2- tot 19-jarigen. Daarom leidt de commissie de adequate inneming af via lineaire interpolatie tussen de adequate inneming van zuigelingen tot en met 5 maanden en de adequate inneming van volwassenen (zie 1.4.6).

De commissie stelt de volgende adequate innemingen vast: 2 mg NE per dag voor respectievelijk 6 tot en met 11 maanden oude zuigelingen, 4 mg NE per dag voor 1- tot en met 3-jarigen, 7 mg NE per dag voor 4- tot en met 8-jarigen, 11 mg NE per dag voor 9- tot en met 13-jarigen, 17 mg NE per dag voor 14- tot en met 18-jarige jongens en 13 mg NE per dag voor 14- tot en met 18-jarige meisjes (tabel 6.1).

6.3.4 *Leeftijdsgroep 19 jaar en ouder*

De uitscheiding van N'-methylnicotinezuuramide was 1,2 mg/dag bij mannen met een lage niacine-inneming zonder symptomen van pellagra (Hor56, Jac89). Drie vrouwen met een niacinedeficiënte voeding vertoonden symptomen van pellagra bij een uitscheiding van 0,6 mg per dag (Gol55).

De commissie beschouwt een uitscheiding via de urine van één milligram N'-methylnicotinezuuramide per dag als de waarde waaronder de niacine-inneming tekortschiet. Deze waarde reflecteerde een gemiddelde inneming van 11,6 mg NE per dag bij een normale eiwitinneming, waarvan ongeveer de helft afkomstig was van graanproducten (Gol52, Gol55, Hor56, Jac89). De gemiddelde inneming voor mannen (n = 21) en vrouwen (n = 8) was hier respectievelijk 11,4 en 12,0 mg NE per dag. Hierbij tekent de commissie aan dat de diverse testvoedingen in deze onderzoeken verschillend waren en dat niet bewezen is dat het niacineverbruik bij mannen efficiënter is dan bij vrouwen.

De commissie verdisconteert verschillen tussen de energie-inneming bij mannen (11,2 MJ/dag) en bij vrouwen (8,5 MJ/dag) (Hul98). Zij kent geen aanwijzingen voor het met de leeftijd veranderen van de niacinebehoefte, en veronderstelt daarom dat deze bij volwassenen ouder dan 50 jaar gelijk is aan die bij jongere volwassenen.

Aldus stelt de commissie bij mannen en vrouwen vanaf 19 jaar een gemiddelde behoefte vast van respectievelijk 12 en 9 mg NE per dag, en een aanbevolen hoeveelheid van respectievelijk 17 en 13 mg NE per dag.

6.3.5 *Zwangerschap*

De commissie kent geen aanwijzingen voor een tijdens de zwangerschap veranderde niacinebehoefte, anders dan wegens een verhoogde energiebehoefte ten gevolge van de zwangerschap (1 mg NE per dag) en voor de groei van weefsels van de moeder en de foetus (2 mg NE per dag). Toepassing van de factoriële methode resulteert in een gemiddelde behoefte van 12 mg NE per dag en een aanbevolen hoeveelheid van 17 mg NE per dag.

6.3.6 *Lactatie*

Tijdens de lactatieperiode wordt dagelijks gemiddeld 2 mg niacine uitgescheiden in de moedermelk (zie 6.3.2). De commissie gaat ervan uit aan dat, om te voorzien in de toegenomen energiebehoefte, de niacinebehoefte tijdens de lactatieperiode bovendien toeneemt met 3 mg NE/dag. Aldus stelt zij een gemiddelde behoefte vast van 14 mg NE per dag en een aanbevolen hoeveelheid van 20 mg NE per dag.

6.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming

Er zijn geen bewijzen voor nadelige gevolgen van het via voedingsmiddelen innemen van grote hoeveelheden niacine. Ter verlaging van de serumspiegels van cholesterol en triglyceriden wordt niacine wel voorgeschreven in hoeveelheden van enkele grammen per dag. Nicotinezuur — maar niet nicotinezuuramide — kan, daarentegen, reeds bij dagelijkse innemingen van tien milligram of meer bloedvatverwijding in de huid veroorzaken, ook wel *flushing* genoemd (Mor92). Dit heeft echter geen ernstige gevolgen.

Bijwerkingen als schade aan lever en ogen, heftige maagirritatie en verminderde glucosetolerantie kunnen optreden door enkele grammen nicotinezuur in te nemen; dit is voorgekomen bij mensen waarbij men op die manier serumspiegels van lipiden wilde verlagen (Fra95, Rad92, Sch93). Leverschade is alleen gerapporteerd bij behandeling met zeer hoge doseringen zoals bij genoemd medisch voorschrift. De meeste gerapporteerde nadelige reacties veroorzaakt door nicotinezuur traden op bij innemingen van twee tot zes gram per dag. Effecten op maag en darm, evenals milde leverschade, zijn waargenomen bij dagelijkse innemingen vanaf één gram nicotinezuur in een vorm die langzaam vrij komt (McK94). De aanvaardbare bovengrens van inneming is gebaseerd op het niveau van niacine-inneming waarbij bloedvatverwijding in de huid optreedt, i.e. het best waarneembare ongewenste effect.

In een onderzoek van Sebrell en Butler hadden vier van de zes volwassen proefpersonen bloedvatverwijdingen na een eenmalige inneming van 50 mg nicotinezuur per dag

Tabel 6.1 Voedingsnormen voor niacine.

groep	afleidingsmethoden	gemiddelde behoefte, mg NE[a]/dag	aanbevolen hoeveelheid, mg NE[a]/dag	adequate inneming, mg NE[a]/dag	aanvaardbare bovengrens[b]
0 tot en met 5 maanden	gemiddelde inneming via moedermelk			2[b]	
6 tot en met 11 maanden	interpolatie			2	
1 tot en met 3 jaar	interpolatie			4	35
4 tot en met 8 jaar	interpolatie			7	35
9 tot en met 13 jaar	interpolatie			11	35
14 tot en met 18 jaar, jongens	interpolatie			17	35
14 tot en met 18 jaar, meisjes	interpolatie			13	35
vanaf 19 jaar, mannen	biochemische statusparameters	12	17		35
vanaf 19 jaar, vrouwen	biochemische statusparameters	9	13		35
zwangere vrouwen	factoriële methode	12	17		35
lacterende vrouwen	factoriële methode	14	20		35

[a] nicotinezuurequivalenten

[b] milligram niacine per dag

(IOM98). Spies en medewerkers constateerden bloedvatverwijdingen bij vijf van 100 volwassenen die éénmalig 50 mg nicotinezuur innamen (IOM98). Bij een dosis van 100 mg trad bij de helft van de deelnemers bloedvatverwijding op; bij een eenmalige dosis van 500 mg trad dit bij alle deelnemers op.

Hathcock rapporteerde waarden voor NOAEL en LOAEL van respectievelijk 500 en 1000 mg niacine per dag (Hat97; zie ook 1.2.4).

Vanwege de voorbijgaande aard van de bloedvatverwijding kiest de commissie, in navolging van het Amerikaanse advies (IOM98), een lage onzekerheidsfactor (zie 1.2.4) van 1,5 en gaat zij uit van een LOAEL voor niacine van 50 mg/dag. De aanvaardbare bovengrens van inneming voor alle leeftijdsgroepen vanaf één jaar is dus 50/1,5 = 35 mg niacine per dag.

6.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen

Bijlage B geeft een overzicht van de voedingsnormen in enkele andere rapporten. In Nederland werd niet eerder een aanbeveling vastgesteld voor niacine. De huidige aanbevelingen voor volwassenen zijn vergelijkbaar met de andere genoemde aanbevelingen. De

voorliggende aanbeveling voor kinderen is lager dan die in andere Europese landen en overeenkomstig de Amerikaanse.

Literatuur

Bec77 Bechgaard H, Jespersen S. Gastrointestinal absorption of niacin in humans. J Pharm Sci 1977; 66: 871-2.

Ber97 Berg H van den. Bioavailability of niacin. Eur J Clin Nutr 1997; 51 (Suppl 1): S64-5.

Car82 Carter EGA, Carpenter KJ. The bioavailability for humans of bound niacin from wheat bran. Am J Clin Nutr 1982; 36: 855-61.

Car85 Carpenter KJ, Lewin WJ. A reexamination of the composition of diets associated with pellagra. J Nutr 1985; 115: 543-52.

Fom93 Fomon SJ, McCormick DB. B vitamins and choline. In: Fomon SJ, red. Nutrition of normal infants. St Louis, USA: Mosby-Year Book, Inc., 1993.

Fra95 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. Br J Ophthalmol 1995; 79: 54-6.

Gol52 Goldsmith GA, Sarett HP, Register UD, e.a. Studies on niacin requirement in man. I. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. J Clin Invest 1952; 31: 533-42.

Gol55 Goldsmith GA, Rosenthal HL, Gibbens J, e.a. Studies on niacin requirement in man. II. Requirement on wheat and corn diets low in tryptophan. J Nutr 1955; 56: 371-86.

Gop75 Gopalan C, Jayo Rao KS. Pellagra and amino acid imbalance. Vitam Horm 1975; 33: 505-8.

Hat97 Hathcock JN. Vitamins and minerals: Efficacy and safety. Am J Clin Nutr 1997;66: 427-37.

Hen79 Henderson LM, Gross CJ. Metabolism of niacin and niacinamide in perfused rat intestine. J Nutr 1979; 109: 654-62.

Hor56 Horwitt MK, Harvey CC, Rothwell WS, e.a. Tryptophan-niacin relationships in man: Studies with diets deficient in riboflavin and niacin, together with observations on the excretion of nitrogen and niacin metabolites. J Nutr 1956; 60: 1-43.

Hor81 Horwitt MK, Harper AE, Henderson LM. Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents. Am J Clin Nutr 1981; 34: 423-7.

Hul98 Hulshof KFAM, Kistemaker C, Bouma M. De inname van energie en voedingsstoffen door de Nederlandse bevolkingsgroepen - Voedselconsumptiepeiling 1997-1998. Tabel 3 en 4. TNO-rapport V98.805, Zeist, 1998.

IOM98 Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: National Academy Press, 1998.

Jac89 Jacob RA, Swendseid ME, McKee RW, e.a. Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: Urinary and blood levels of niacin metabolites. J Nutr 1989; 119: 591-8.

Jac95 Jacobson EL, Dame AJ, Pyrek JS, e.a. Evaluating the role of niacin in human carcinogenesis. Biochimie 1995; 77: 394-8.

McK94 Mc Kenney JM, Proctor JD, Hamis S, e.a. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. JAMA 1994; 271: 672-7.

Mor92 Morrow JD, Awad JA, Oates JA, e.a. Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. J Invest Dermatol 1992; 98: 812-5.

Mro76 Mrochek JE, Jolley RL, Young DS, e.a. Metabolic response of humans to ingestion of nicotinic acid and nicotinamide. Clin Chem 1976; 22: 1821-7.

Pat80 Patterson JI, Brown RR, Linkswiler H, e.a. Excretion of tryptophan-niacin metabolites by young men: Effects of tryptophan, leucine, and vitamin B6 intakes. Am J Clin Nutr 1980; 33: 2157-67.

Rad92 Rader JI, Calvert JD, Hathcock JN. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. Am J Med 1992; 92: 77-81.

Sau74 Sauberlich HE, Skala JH, Dowdy RP. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Cleveland, OH: CRC Press, Inc., 1974.

Sch93 Schwartz ML. Severe reversible hyperglycemia as a consequence of niacin therapy. Arch Intern Med 1993; 153: 2050-2.

7.1 Inleiding *155*
7.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen *155*
7.1.2 Fysiologische betekenis *155*
7.1.3 Deficiëntieverschijnselen *155*
7.1.4 Biochemische parameters van de voedingstoestand *156*
7.1.5 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten *156*

7.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden *157*
7.2.1 Voedingsfactoren *157*
7.2.2 Overige factoren *157*

7.3 Adequate innemingen *157*
7.3.1 Afleidingsmethoden *157*
7.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden *158*
7.3.3 Leeftijdsgroepen 6 maanden tot en met 18 jaar *158*
7.3.4 Leeftijdsgroep 19 jaar en ouder *159*
7.3.5 Zwangerschap *159*
7.3.6 Lactatie *159*

7.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming *160*

7.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen *160*

Hoofdstuk **7**

Pantotheenzuur

Pantotheenzuur

7.1 Inleiding

7.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen

Pantotheenzuur (N-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethyl-l-oxobutyl)-β-alanine) is in water oplosbaar en behoort tot de B-vitamines. Het vormt een onderdeel van co-enzym A.

7.1.2 Fysiologische betekenis

In vrijwel alle cellen komt pantotheenzuur voor, zowel in vrije als gebonden vorm. De — aan het co-enzym A — gebonden vorm is de biologisch actieve vorm. Het co-enzym A speelt een centrale rol in de stofwisseling van koolhydraten, vetten en eiwitten. Pantotheenzuur is ook betrokken bij de synthese van vetzuren en steroïden als cholesterol.

Plasma bevat het vitamine in de vrije vorm in een concentratie van ongeveer 5 µmol/l ofwel 1 µg/ml. Alle weefsels kunnen uit pantotheenzuur co-enzym A maken. Afhankelijk van de voedingsstatus variëren de pantotheenzuurconcentraties in de weefsels van 2,5 tot 45 mg/kg weefsel. Urine bevat pantotheenzuur in de vrije vorm.

7.1.3 Deficiëntieverschijnselen

Een pantotheenzuurtekort ontstaat alleen bij ernstige ondervoeding of door het innemen van metabole antagonisten zoals omega-methylpantotheenzuur. Het *burning feet* syn-

droom – i.e. het in gevangenkampen gedurende de Tweede Wereldoorlog veelvuldig optredende, pijnlijke, brandende gevoel in de voeten – is mogelijk het gevolg geweest van een pantotheenzuurtekort. Hetzelfde geldt voor in Japanse kampen bekende 'kampogen'; dit is het door degeneratie van de centrale gezichtszenuw gedeeltelijk wegvallen van het gezichtsveld.

Toediening van antagonisten aan vrijwilligers veroorzaakte deficiëntieverschijnselen als duizeligheid, vermoeidheid, spierslapte en een versnelde hartslag. Personen die de antagonist methylpantotheenzuur innamen kregen last van depressie, moeheid, misselijkheid, overgeven, spierzwakte en een brandend gevoel in de voeten. Ook nam de insulinegevoeligheid toe.

In Nederland zijn geen gevallen van pantotheenzuurdeficiëntie bekend.

7.1.4 Biochemische parameters van de voedingstoestand

Pantotheenzuurconcentraties in volbloed, serum en plasma, evenals de uitscheiding van pantotheenzuur via de urine, zijn indicatief voor de pantotheenzuurstatus bij de mens. Concentraties in plasma zijn lager dan die in volbloed, omdat volbloed ook co-enzym A en andere pantotheenzuurhoudende co-enzymen bevat. Onderzoek laat geen verband zien tussen de pantotheenzuurconcentraties in volbloed en die in het plasma (Coh72), en ook niet tussen die concentratie in volbloed en de urinaire uitscheiding van pantotheenzuur (Eis86). Bij adolescenten vond men wel een verband tussen enerzijds de volbloedconcentraties en anderzijds de inneming van pantotheenzuur en de pantotheenzuurconcentraties in rode bloedlichaampjes (Eis86). Normale waarden voor pantotheenzuurconcentraties in volbloed liggen tussen 0,3 en 0,6 mg/l (1,4 en 2,7 mol/l); lagere waarden wijzen op een marginale status (Wit89).

De uitscheiding in de urine hangt af van de inneming en varieert van 1 tot 15 mg/dag (Sau74, Wit89, Yu93). Fox en Linkswiler vonden bij adequaat gevoede mensen een uitscheiding van 2 tot 7 mg/dag in de urine en 1 tot 2 mg/dag in de ontlasting (Fox61).

De commissie veronderstelt dat vooral de pantotheenzuurconcentraties in volbloed en in de rode bloedlichaampjes geschikt zijn voor de bepaling van de gemiddelde behoefte of de adequate inneming.

7.1.5 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de relatie tussen de inneming van pantotheenzuur en het ontstaan van chronische ziekten.

7.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden

7.2.1 Voedingsfactoren

Er zijn geen gegevens over voedingsstoffen die de behoefte aan pantotheenzuur beïnvloeden.

Biobeschikbaarheid

Bij lage innemingen van pantotheenzuur verloopt de absorptie ervan vooral op actieve wijze; bij hogere innemingen is dit vooral een passief proces. Om de biobeschikbaarheid van pantotheenzuur in voedingsmiddelen te schatten bepaalde men de uitscheiding daarvan via de urine na een kunstmatige voeding met 8,2 mg pantotheenzuur per dag, waarvan 6,0 mg als supplement. Dit werd vergeleken met de uitscheiding die volgde op een inneming van 11,5 mg pantotheenzuur, geheel uit voedingsmiddelen. Aannemende dat de biobeschikbaarheid van het gesuppleerde vitamine 100% was, was de biobeschikbaarheid van pantotheenzuur uit voedingsmiddelen naar schatting 40 tot 60% (Tar81). Verder zijn er geen schattingen bekend van de biobeschikbaarheid van pantotheenzuur uit voedingsmiddelen (Ber97).

7.2.2 Overige factoren

De commissie kent geen aanwijzingen voor een invloed van persoonskarakteristieken, leefstijlfactoren of omgevingsfactoren op de behoefte aan pantotheenzuur.

7.3 Adequate innemingen

7.3.1 Afleidingsmethoden

De commissie baseert de adequate inneming voor volwassenen op de gemiddelde inneming (zie 1.4.5) en op de invloed van de inneming op biochemische parameters van de voedingstoestand (zie 1.4.3). Zij baseert de adequate inneming voor zuigelingen tot en met 5 maanden op de gemiddelde inneming bij volledig met moedermelk gevoede zuigelingen (zie 1.4.5), en de adequate inneming van de leeftijdsgroepen 6 maanden tot en met 18 jaar op interpolatie (zie 1.4.6). Voor zwangere en lacterende vrouwen stelt de commissie de gemiddelde behoefte en aanbevolen hoeveelheid vast via de factoriële methode (zie 1.4.4). Tabel 7.1 beschrijft per categorie de bij het vaststellen van de voedingsnormen gehanteerde criteria, en geeft de normen zelf weer.

7.3.2 *Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden*

De commissie leidt de adequate inneming van zuigelingen af van de gemiddelde inneming van volledig met moedermelk gevoede zuigelingen. Moedermelk bevat gemiddeld ongeveer 2,5 mg pantotheenzuur per liter (Fom93, Pic95). De pantotheenzuurconcentratie van moedermelk varieert met de inneming van de moeder (Lön86). Een inneming van 0,8 liter moedermelk per dag betekent dat voor zuigelingen tot en met 5 maanden de adequate inneming 2,0 mg/dag bedraagt (tabel 7.1). De commissie kent geen aanwijzingen voor een verschil in bioschikbaarheid van pantotheenzuur uit moedermelk en uit flesvoeding.

Tabel 7.1 Voedingsnormen voor pantotheenzuur.

groep	afleidingsmethode	adequate inneming, mg/dag
0 tot en met 5 maanden	gemiddelde inneming via moedermelk	2
6 maanden tot en met 3 jaar	interpolatie	2
4 tot en met 8 jaar	interpolatie	3
9 tot en met 13 jaar	interpolatie	4
14 tot en met 18 jaar	interpolatie	5
vanaf 19 jaar	gemiddelde inneming	5
zwangere vrouwen	factoriële methode	5
lacterende vrouwen	factoriële methode	7

7.3.3 *Leeftijdsgroepen 6 maanden tot en met 18 jaar*

Omdat gegevens ontbreken om de gemiddelde behoefte voor de leeftijdsgroepen van 6 maanden tot 19 jaar vast te stellen, leidt de commissie de adequate inneming af via lineaire interpolatie tussen de waarde voor zuigelingen tot en met 5 maanden en die voor volwassenen (zie 1.4.6). Dit resulteert in een adequate inneming van 2 mg/dag voor zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden, 2 mg/dag voor 1- tot 4-jarige kinderen, 3 mg/dag voor 4- tot 9-jarige kinderen, 4 mg/dag voor 9- tot 14-jarige kinderen en 5 mg/dag voor 14- tot 19-jarigen (tabel 7.1).

Een aantal onderzoeksresultaten steunt deze adequate innemingen. Kerrey en medewerkers vonden voor 3- tot 5-jarigen (n = 40) met een inneming van 4 tot 5 mg/dag een urinaire uitscheiding van 1,7 tot 3,4 mg/dag (Ker68). Pace en collega's onderzochten 35 7- tot 9-jarige meisjes gedurende drie onderzoeksperioden. Na een inloopperiode waarin het lichaam zich aanpaste aan een bepaalde inneming van pantotheenzuur bepaalden zij

de pantotheenzuuruitscheiding. Bij innemingen van 2,8 tot 5,0 mg/dag was die uitscheiding 1,3 tot 2,7 mg/dag (Pac61).

Eissenstat en medewerkers deden onderzoek bij 26 jongens van 14 tot 19 jaar oud en 37 meisjes van 13 tot 17 jaar oud, met een gemiddelde pantotheenzuurinneming van respectievelijk 6,3 en 4,1 mg/dag. De gemiddelde concentraties pantotheenzuur in zowel volbloed als in rode bloedlichaampjes was bij jongens 0,4 mg/l (1,8 mol/l) en bij meisjes 0,3 mg/l (1,4 mol/l, Eis86). Bij adolescenten gaat een pantotheenzuurinneming van 4 mg/dag dus samen met 'normale' pantotheenzuurconcentraties in bloed. Dit is in overeenstemming met voornoemde geïnterpoleerde adequate inneming.

7.3.4 *Leeftijdsgroep van 19 jaar en ouder*

De in Nederland gebruikelijke pantotheenzuurinneming is niet bekend. In andere westerse landen varieert deze tussen één en zeven mg/dag (Bul82, Kat84, Sri81, Tar81, Yu93). Er is geen reden om aan te nemen dat deze hoeveelheden onvoldoende zijn. Er is slechts één onderzoek bekend naar de relatie tussen inneming en uitscheiding van pantotheenzuur bij volwassenen: bij acht vrouwen tussen 18 en 24 jaar was bij een pantotheenzuurinneming van ongeveer 4 mg/dag de inneming in balans met de uitscheiding (Fox61). Er zijn geen aanwijzingen dat volwassenen ouder dan 50 jaar een andere pantotheenzuurbehoefte hebben dan volwassenen jonger dan 50 jaar.

De commissie stelt voor de leeftijdsgroep van 19 jaar en ouder een adequate inneming vast van 5 mg/dag.

7.3.5 *Zwangerschap*

De commissie ziet geen aanleiding te veronderstellen dat zwangere vrouwen een onwenselijk lage pantotheenzuurinneming hebben. Amerikaanse vrouwen in het laatste trimester van hun zwangerschap hadden een gemiddelde inneming van 5,3 mg/dag (Son85). Bij Britse zwangere vrouwen was de inneming tussen 3,4 en 5,3 mg/dag (Bla86).

De commissie stelt voor zwangere vrouwen een adequate inneming vast van 5 mg/dag.

7.3.6 *Lactatie*

Pantotheenzuurconcentraties in het bloed van lacterende vrouwen waren lager dan die in het bloed van een controlegroep (Son85). Dit duidt op een extra behoefte tijdens de lactatieperiode. Ook de dagelijkse uitscheiding via de moedermelk van 2,0 mg/dag suggereert een — met die hoeveelheid — verhoogde behoefte.

De commissie stelt voor lacterende vrouwen een adequate inneming van 7 mg/dag vast.

7.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming

Er zijn bij de mens geen negatieve effecten bekend van het oraal innemen van pantotheenzuur. Dagelijkse therapeutische doses pantothenaat — een stof met dezelfde activiteit als pantotheenzuur — van 10 tot 100 mg, ingenomen gedurende een langere periode, veroorzaakten geen schadelijke effecten. Het enige waargenomen ongewenste effect bij volwassenen, bij een inneming van 10 tot 20 g/dag, was diarree (McC88).

De eventuele toxiciteit van pantotheenzuur is echter niet systematisch onderzocht. Daarom concludeert de commissie dat er geen aanvaardbare bovengrens van inneming is aan te geven.

7.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen

Bijlage B geeft een overzicht van de voedingsnormen in enkele andere rapporten. In Nederland is niet eerder een aanbeveling vastgesteld voor pantotheenzuur. De huidige aanbevelingen komen overeen met de Amerikaanse. De zogenoemde *safe intake* in Groot Brittannië is voor volwassenen vastgesteld op 3-7 mg/dag. De aanbeveling voor volwassenen in Duitsland, Zwitserland en Oostenrijk is iets hoger dan de Nederlandse adequate inneming. In Scandinavië is geen aanbeveling vastgesteld.

Literatuur

Ber97 Berg H van den. Bioavailability of pantothenic acid. Eur J Clin Nutr 1997; 51 (Suppl. 1): S62-3.

Bla86 Black AE, Wiles SJ, Paul AA. The nutrient intakes of pregnant and lactating mothers of good socioeconomIc status in Cambridge, United Kingdom: some implications for recommended daily allowances of minor nutrients. Br J Nutr 1986; 56: 59-72.

Bul82 Bull NL, Buss DH. Biotin, pantothenic acid and vitamin E in the British household food supply. Hum Nutr Appl Nutr 1982; 36: 190-6.

Coh72 Cohenour SH, Calloway DH. Blood, urine, and dietary pantothenic acid levels of pregnant teenagers. Am J Clin Nutr 1972; 25: 512-7.

Eis86 Eissenstat BR, Wyse BW, Hansen RG. Pantothenic acid status of adolescents. Am J Clin Nutr 1986; 44: 931-7.

Fom93 Fomon SJ, McCormick DB. B vitamins and choline. In: Fomon SJ, red. Nutrition of normal infants. St Louis, USA: Mosby-Year Book, Inc., 1993.

Fox61 Fox HM, Linkswiler H. Pantothenic acid excretion on three levels of intake. J Nutr 1961; 75: 451-4.

Kat84 Kathman JV, Kies C. Pantothenic acid status of free living adolescent and young adults. Nutr Res 1984; 4: 245-50.

Ker68 Kerrey E, Crispin S, Fox HM, e.a. Nutritional status of preschool children. I. Dietary and biochemical findings. Am J Clin Nutr 1968; 21: 1274-9.

Lön86 Lönnerdal B. Effects of maternal dietary intake on human milk composition. J Nutr 1986; 116: 499-513.

McC88 McCormick DB. Pantothenic acid. In: Shils ME, Young VR, red. Modern nutrition in health and disease, 7e druk. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 383-7.

Pac61 Pace JK, Stier LB, Taylor DD, e.a. Metabolic patterns in preadolescent children. V. Intake and urinary excretion of pantothenic acid and of folic acid. J Nutr 1961; 74: 345-51.

Pic95 Picciano MF. Vitamins in milk Water-soluble vitamins in human milk. In: Jensen RG, red. Handbook of milk composition. San Diego, USA: Academic Press, 1995.

Sau74 Sauberlich HE, Skala JH, Dowdy RP. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Cleveland, OH: CRC Press, Inc., 1974.

Son85 Song WO, Wyse BW, Hansen RG. Pantothenic acid status of pregnant and lactating women. J Am Diet Assoc 1985; 85: 192-8.

Sri81 Srinivasan V, Christensen N, Wyse BW, e.a. Pantothenic acid nutritional status in the elderly – institutionalized and noninstitutionalized. Am J Clin Nutr 1981; 34: 1736-42.

Tar81 Tarr JB, Tamura T, Stokstad EL. Availability of vitamin B6 and pantothenate in an average American diet in man. Am J Clin Nutr 1981; 34: 1328-37.

Wit89 Wittwer CT, Schweitzer C, Pearson J, e.a. Enzymes for liberation of pantothenic acid in blood: Use of plasma pantetheinase. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1072-8.

Yu93 Yu BH, Kies C. Niacin, thiamin, and pantothenic acid bioavailability to humans from maize bran as affected by milling and particle size. Plant Hum Nutr 1993; 43: 87-95.

8.1 Inleiding *165*
8.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen *165*
8.1.2 Fysiologische betekenis *165*
8.1.3 Deficiëntieverschijnselen *166*
8.1.4 Biochemische parameters van de voedingstoestand *166*
8.1.5 Invloed op het ontstaan van chronische ziekten *167*

8.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden *167*
8.2.1 Voedingsfactoren *167*
8.2.2 Overige factoren *167*

8.3 Adequate inneming *168*
8.3.1 Afleidingsmethode *168*
8.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden *168*

8.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming *168*

8.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen *169*

Hoofdstuk **8**

Biotine

Biotine

8.1 Inleiding

8.1.1 Nomenclatuur en eigenschappen

Onder ‘biotine’ verstaat men de — in water oplosbare — stoffen met een soortgelijke biologische activiteit als *cis*-tetrahydro-2-oxothieno[3,4-*d*]-imidazoline-4-valerine- zuur. Biotine, dat tot de groep van B-vitamines behoort, kent verschillende derivaten. Slechts één van deze, namelijk biocytine (ε-N-biotinyl-L-lysine), komt van nature voor in voedingsmiddelen en heeft genoemde activiteit.

8.1.2 Fysiologische betekenis

Biotine is een co-enzym voor verschillende carboxylases: pyruvaatcarboxylase, acetyl-co-enzym A-carboxylase, propionyl-co-enzym A-carboxylase en methylcrotoyl-co-enzym A-carboxylase. Deze enzymen zijn betrokken bij de koolhydraatstofwisseling, afbraak van vertakte-keten-aminozuren en bij de vetzuursynthese (Ber97). Een lage activiteit van methylcrotonyl-co-enzym A-carboxylase leidt tot de productie van 3-methylcrotonylglycine en 3-hydroxy-isovalerinezuur (Moc96), hetgeen men hanteert als indicator voor een biochemisch biotinetekort (zie 8.1.4). Het lichaam van een volwassene bevat naar schatting één milligram biotine (McC88).

8.1.3 *Deficiëntieverschijnselen*

Biotinedeficiëntie is zeldzaam omdat biotine in een groot aantal voedingsmiddelen voorkomt. Bovendien draagt bacteriële productie van biotine in de dikke darm bij aan de biotinevoorziening, zij het in onbekende mate. Deficiëntie komt echter wel voor, meestal bij personen die veel rauw — avidinebevattend — kippeneiwit consumeerden, bij mensen met een genetische bepaalde biotinidasedeficiëntie en bij langdurig per infuus gevoede patiënten met een voeding die geen biotine bevatte (Vel90).

Biotinedeficiëntie gaat vaak gepaard met huidafwijkingen, tongontsteking, verminderde eetlust, moeheid, spierpijn, bloedarmoede en depressie. Mensen die vier tot zeven weken een voeding met veel rauw kippeneiwit gebruikten ontwikkelden huidafwijkingen, voornamelijk een roodschilferende bleekgrijze huid, gepaard gaande met gebrek aan eetlust, moeheid en spierpijn (Syd42).

8.1.4 *Biochemische parameters van de voedingstoestand*

Biotinegehaltes van het bloed en de uitscheiding van biotine of metabolieten daarvan in de urine geven informatie over de voorziening van het lichaam met biotine. Daarbij worden de volgende referentiewaarden gehanteerd:

- biotinegehalte van plasma of serum: ongeveer 1,5 nmol/l (Bon84)
- uitscheiding van 3-hydroxy-isovalerinezuur: 80-200 µmol/24 uur (Moc96)
- biotine-uitscheiding: 20-80 nmol/24 uur (Moc96)
- bisnorbiotine-uitscheiding: 10-40 nmol/24 uur (Moc96)
- biotinesulfoxyde-uitscheiding: 5-20 nmol/24 uur (Moc96).

Tien gezonde volwassen mannen en vrouwen ontwikkelden marginale biotinedeficiëntie door gedurende 20 dagen avidine te gebruiken (Moc97). Bij alle proefpersonen verminderde de uitscheiding van biotine en bisnorbiotine (de belangrijkste metabolieten van biotine zonder vitaminefunctie) significant, terwijl de uitscheiding van 3-hydroxy-isovalerinezuur toenam. De serumconcentraties van biotine daalden niet significant. Deze gegevens suggereren dat de uitscheiding in de urine van 3-hydroxy-isovalerinezuur en van biotine (en afbraakproducten) vroege en gevoelige indicatoren zijn van een biotinetekort en dat de serumconcentratie van biotine dat niet is (Moc97).

De commissie concludeert dat voor het bepalen van de biobeschikbaarheid en de biotinestatus de biotine-uitscheiding in de urine een betere weergave van de inneming levert dan het bepalen van bloedwaarden (Ber97, Moc97).

8.1.5 *Invloed op het ontstaan van chronische ziekten*

Er zijn geen onderzoeken bekend waaruit een invloed blijkt van de inneming van biotine op het ontstaan van chronische ziekten.

8.2 Factoren die de behoefte beïnvloeden

8.2.1 *Voedingsfactoren*

Biobeschikbaarheid

Er is weinig bekend over het absorptiemechanisme van biotine bij de mens. Proefdieronderzoek bij lage innemingen van biotine laat een actieve opname door de cellen van de darmwand zien; bij een hoge inneming treedt – tevens – diffusie op. Absorptie geschiedt in de twaalfvingerige darm en in het bovenste deel van de dunne darm.

Biotine in voedingsmiddelen is veelal gebonden aan eiwitten (biocytine), en in die vorm minder beschikbaar voor absorptie dan in de vrije vorm. Bij afbraak van die eiwitten door spijsverteringssappen en door biotinidase-activiteit — nodig bij het splitsen van biotine en biocytine — komt het biotine vrij voor absorptie. Zowel de alvleesklier als het darmslijmvlies geven biotinidase af.

Omdat de absorptie van gebonden biotine afhankelijk is van proteolytische en biotinidase-activiteit, beïnvloeden factoren die de eiwitvertering beïnvloeden ook de biotineabsorptie. Een andere factor is het — reeds genoemde — avidinebevattende rauw kippeneiwit; avidine is niet bestand tegen verhitting. Avidine bindt aan biotine, en de spijsverteringssappen kunnen dit complex niet splitsen. Voorts remmen stoffen met een met biotine overeenkomstige structuur maar zonder de biologische activiteit daarvan, zoals dethiobiotine en biocytine, de actieve absorptie van biotine. Er zijn geen gegevens bekend over de biobeschikbaarheid voor de mens van biotine uit voedingsmiddelen of supplementen.

8.2.2 *Overige factoren*

Sommige mensen kunnen door een genetisch defect geen biotinidase maken (Wol97). Biotinidase speelt, zoals gezegd, een rol bij het vrijmaken van aan eiwit gebonden biotine.

8.3 Adequate inneming

8.3.1 Afleidingsmethode

Er zijn onvoldoende gegevens om nauwkeurig de biotinebehoefte te bepalen. Schattingen van dagelijkse innemingen variëren van 10-30 µg (Har88) tot 40 µg in de Verenigde Staten (Mur86) en 60 µg in Canada (Hop78). Britse ouderen hadden een inneming van naar schatting 20-23 µg biotine per dag (Bai97), terwijl de geschatte inneming voor Britse adolescenten 13-17 µg en voor volwassen 21-25 µg biotine per dag bedroeg (Wri95). De gemiddelde inneming in Nederland is niet bekend.

Er zijn geen onderzoeksresultaten bekend die wijzen op het voorkomen van biotinedeficiëntie bij gezonde zuigelingen, kinderen, zwangere en lacterende vrouwen of andere volwassenen. Evenmin is er naar biotine repletie-depletie-onderzoek gedaan.

Bij het in Nederland gebruikelijke voedingspatroon, zonder overmatige aanwezigheid van avidine, zijn geen problemen waargenomen met betrekking tot de biotinevoorziening. Op basis hiervan, in combinatie met het gebrek aan — Nederlandse — gegevens over de biotinebehoefte, stelt de commissie alleen voor de leeftijdsgroep tot en met 5 maanden een adequate inneming vast.

8.3.2 Leeftijdsgroep tot en met 5 maanden

De adequate inneming is de gemiddelde biotine-inneming bij volledig met moedermelk gevoede zuigelingen. Er zijn geen aanwijzingen dat de biobeschikbaarheid van biotine uit moedermelk verschilt van die uit flesvoeding. Moedermelk bevat naar schatting gemiddeld 5 µg biotine per liter (Fom93). De gemiddelde dagelijkse inneming voor een zuigeling tot en met 5 maanden (via 0,8 liter moedermelk) is dus 4 µg biotine (tabel 8.1).

Tabel 8.1 Voedingsnormen voor biotine.

groep	afleidingsmethode	adequate inneming, µg/dag
0 tot en met 5 maanden	gemiddelde inneming via moedermelk	4

8.4 Aanvaardbare bovengrens van inneming

Mensen die dagelijkse doses tot 200 mg biotine oraal of tot 50 mg intraveneus kregen toegediend ondervonden hiervan geen nadelige gevolgen (IOM98). Er zijn geen nadelige effecten van biotine bekend.

8.5 Vergelijking met andere rapporten over voedingsnormen

Bijlage B geeft een overzicht van de voedingsnormen in enkele andere rapporten. De vorige Nederlandse voedingsnormen bevatten geen aanbeveling voor biotine. De huidige aanbeveling voor zuigelingen tot en met 5 maanden is iets lager dan de aanbeveling in de Verenigde Staten en voor Duitsland, Zwitserland en Oostenrijk. Het Britse rapport stelt dat een inneming tussen 10 en 200 µg/dag veilig is. Scandinavië kent geen aanbevelingen voor biotine.

Literatuur

Bai97 Bailey AL, Maisey S, Southon S, e.a. Relationships between micronutrient intake and biochemical indicators of nutrient adequacy in a 'free-living' elderly UK population. Br J Nutr 1997; 77: 225-42.

Ber97 Berg H van den. Bioavailability of biotin. Eur J Clin Nutr 1997; 51 (Suppl 1): S60-1.

Bon84 Bonjour JP. Biotin In: Macklin LJ, red. Handbook of vitamines, nutritional, biochemical and clinical aspects. New York: Marcel Dekker, 1984: 403-36.

Fom93 Fomon SJ, McCormick DB. B vitamins and choline. In: Fomon SJ, red. Nutrition of normal infants. St Louis, USA: Mosby-Year Book, Inc., 1993.

Har88 Hartog C den, Hautvast JGAJ, den Hartog AP. Nieuwe voedingsleer, 9e druk. Utrecht: Spectrum, 1988.

Hop78 Hoppner K, Lampi B, Smith DC. An appraisal of the daily intakes of vitamin B12, pantothenic acid and biotin from a composite Canadian diet. Can Inst Food Sci Technol J 1978; 11: 71-4.

IOM98 Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: National Academy Press, 1998.

McC88 McCormick DB. Biotin. In: Shils ME, Young VR, red. Modern nutrition in health and disease, 7e druk. Philadelphia: Lea & Lebiger, 1988: 436-9.

Moc96 Mock DM. Biotin. In: Ziegler EE, Filer LJ Jr, red. Present knowledge in nutrition, 7e druk. Washington, DC: International Life Sciences Institutes Nutrition Foundation, 1996: 220-35.

Moc97 Mock NI, Malik MI, Stumbo PJ, e.a. Increased urinary excretion of 3-hydroxyisovaleric acid and decreased urinary excretion of biotin are sensitive early indicators of decreased status in experimental biotin deficiency. Am J Clin Nutr 1997; 65: 951-8.

Mur86 Murphy SP, Calloway DH. Nutrient intake of women in NHANES II, emphasizing trace minerals, fiber, and phytate. J Am Diet Assoc 1986; 86: 1366-72.

Syd42 Sydenstricker VP, Singal SA, Briggs AP, e.a. Observations on the "egg white injury" in man. JAMA 1942; 118: 1199-1200.

Vel90 Velazques A, Zamudio S, Baez A, e.a. Indicators of biotin status: a study of patients on prolonged total parental nutrition. Eur J Clin Nutr 1990; 44: 11-6.

Wol97 Wolf B, Norrgard K, Pomponio RJ, e.a. Profound biotinidase deficiency in two aymptomatic adults. Am J Med Genetics 1997; 73: 5-9.

Wri95 Wright AJA, Southon S, Bailey AL, e.a. Nutrient intake and biochemical status on noninstutionalized elderly subjects in Norwich: comparison with younger adults and adolescents from the same general community. Br J Nutr 1995; 74: 453-75.

Den Haag, 13 juli 2000,
voor de commissie

dr ir CJK Spaaij, secretaris

prof. dr HKA Visser, voorzitter

A Commissie en werkgroepen

B Vergelijking voedingsnormen met andere rapporten

C Voedselconsumptiepeiling 1998

Bijlagen

Bijlage **A**

Commissie en werkgroepen

Commissie

- dr HKA Visser, *voorzitter*
  emeritus hoogleraar kindergeneeskunde; Erasmus Universiteit Rotterdam
- dr H van den Berg
  biochemicus-voedingskundige; TNO Voeding, Zeist
- ir BC Breedveld
  voedingskundige; Voedingscentrum, Den Haag
- dr ir EJM Feskens, *commissielid tot januari 2000*
  voedingskundige-epidemioloog;
  Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.
- dr ir WHM Saris
  hoogleraar humane voeding; Universiteit Maastricht
- dr HP Sauerwein
  hoogleraar energiestofwisseling; Universiteit van Amsterdam
- dr ir G Schaafsma
  voedingskundige; Center of Expertise Nutrition,
  DMV International-Campina Melkunie, Wageningen, *hier werkzaam tot mei 2000*
  tevens hoogleraar voeding en levensmiddelen;
  Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- dr WA van Staveren
  hoogleraar voeding van de oudere mens;
  Wageningen Universiteit en Researchcentrum

- dr CE West
  universitair hoofddocent; Wageningen Universiteit en Researchcentrum
  tevens hoogleraar voeding in relatie tot gezondheid en ziekte;
  Katholieke Universiteit Nijmegen
- dr ir JA Weststrate
  voedingskundige; Unilever, Vlaardingen
- ir W Bosman, *adviseur*
  Gezondheidsraad, Den Haag
- dr ir CJK Spaaij, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

De hoofdstukken 2 en 3 zijn voorbereid door een werkgroep bestaande uit:

- dr ir G Schaafsma, *voorzitter*
- ir BC Breedveld
- dr WA van Staveren
- dr HKA Visser
- ir W Bosman
- dr ir CJK Spaaij
- dr ir LTJ Pijls, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

De hoofdstukken 4, 5, 6, 7 en 8 zijn voorbereid door een werkgroep bestaande uit:

- dr H van den Berg, *voorzitter*
- ir BC Breedveld
- dr HKA Visser
- dr CE West
- dr ir JA Weststrate
- ir W Bosman
- dr ir CJK Spaaij
- dr ir JM Castenmiller, *secretaris*
  Wageningen Universiteit en Researchcentrum

Administratieve ondersteuning: DAP van Bladel.

Bijlage **B**

Vergelijking huidige voedingsnormen met andere rapporten

Zie volgende pagina's. Genoemde literatuurverwijzingen staan vermeld in hoofdstuk 1.

Tabel B1 Aanbevolen hoeveelheden en adequate innemingen.

	leeftijd					zwangere vrouwen	lacterende vrouwen
	1 maand[a]	5 jaar	15 jaar	40 jaar	80 jaar		
calcium, gram per dag							
Het voorliggende advies	0,21	0,7	♂: 1,2 ♀: 1,1	1,0	1,2	1,0	1,0
Verenigde Staten (IOM97)	0,21	0,8	1,3	1,0	1,2	1,0	1,0
Nederlandse voedingsnormen 1989 (VR92)	0,39 - 0,47	0,4 - 0,6	♂: 0,9 - 1,2 ♀: 0,7 - 1,0	0,7 - 0,9	0,8 - 1,0	0,8 - 1,0	0,9 - 1,1
Scandinavië (NM96)	0,36	0,6	0,9	0,8	0,8	0,9	1,2
Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk (DGE00)	0,2	0,7	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0
Groot-Brittannië (UK91)	0,5	0,45	1,0	0,7	0,7	0,7	1,3
Europa (EC92)	-	0,45	1,0	0,7	0,7	0,7	1,2
vitamine D, microgram per dag							
Het voorliggende advies[b]	5 (10)	2,5 (5)	2,5 (5)	2,5 (5)	12,5 (15)	7,5 (10)	7,5 (10)
Verenigde Staten (IOM97)	5	5	5	5	15	5	5
Nederlandse voedingsnormen 1989 (VR92)	10 - 15	10 - 15	2,5 - 5	0 - 2,5	7,5 - 10[c]	10 - 12,5	10 - 12,5
Scandinavië (NM96)	10	5	5	5	10	10	10 - 12,5
Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk (DGE00)	10	5	5	5	10	5	5
Groot-Brittannië (UK91)[b]	8,5	0 (10)	0 (10)	0 (10)	10	10	10
Europa (EC92)	-	0 - 10	0 - 15	0 - 10	10	10	10

[a] Voor volledig met moedermelk gevoede baby's.

[b] Aanbeveling bij de gebruikelijke productie van vitamine D in de huid, met tussen haakjes de adequate inneming bij afwezigheid van vitamine D-productie in de huid.

[c] Waarde uit het advies Voeding van de oudere mens (VR95); de aanbeveling in VR92 is lager.

Tabel B1 Vervolg.

	leeftijd					zwangere vrouwen	lacterende vrouwen
	1 maand[a]	5 jaar	15 jaar	40 jaar	80 jaar		
thiamine, milligram per dag							
Het voorliggende advies	0,2	0,5	1,1	1,1	1,1	1,4	1,7
Verenigde Staten (IOM98)	0,2	0,6	♂: 1,2 ♀: 1,0	♂: 1,2 ♀: 1,1	♂: 1,2 ♀: 1,1	1,4	1,5
Nederlandse voedingsnormen 1989 (VR92)	0,2	♂: 0,7 ♀: 0,6	♂: 1,1 ♀: 1,0	♂: 1,1 ♀: 1,0	1,0	1,1	1,3
Scandinavië (NM96)	0,3	0,8	♂: 1,4 ♀: 1,1	♂: 1,4 ♀: 1,1	♂: 1,1 ♀: 1,0	1,5	1,6
Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk (DGE00)	0,2	0,8	♂: 1,3 ♀: 1,0	♂: 1,2 ♀: 1,0	1,0	1,2	1,4
Groot-Brittannië (UK91)	0,2	0,7	♂: 1,1 ♀: 0,8	♂: 1,0 ♀: 0,8	♂: 0,9 ♀: 0,8	0,8	1,0
Europa (EC92)	-	0,7	♂: 1,2 ♀: 0,9	♂: 1,1 ♀: 0,9	♂: 1,1 ♀: 0,9	1,0	1,1
riboflavine, milligram per dag							
Het voorliggende advies	0,4	0,7	1,5	1,1	1,1	1,4	1,7
Verenigde Staten (IOM98)	0,3	0,6	♂: 1,3 ♀: 1,0	♂: 1,3 ♀: 1,1	♂: 1,3 ♀: 1,1	1,4	1,6
Nederlandse voedingsnormen 1989 (VR92)	0,35	0,8	♂: 1,5 ♀: 1,3	♂: 1,6 ♀: 1,3	♂: 1,5 ♀: 1,3	1,8	2,1
Scandinavië (NM96)	0,4	1,0	♂: 1,6 ♀: 1,3	♂ 1,6 ♀: 1,3	♂ 1,3 ♀: 1,2	1,6	1,7
Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk (DGE00)	0,3	0,9	♂: 1,5 ♀: 1,2	♂: 1,4 ♀: 1,2	1,2	1,5	1,6
Groot-Brittannië (UK91)	0,4	0,8	♂: 1,3 ♀: 1,1	♂: 1,3 ♀: 1,1	♂: 1,3 ♀: 1,1	1,4	1,6
Europa (EC92)	-	1,0	♂: 1,6 ♀: 1,3	♂: 1,6 ♀: 1,3	♂: 1,6 ♀: 1,3	1,6	1,7

[a] Voor volledig met moedermelk gevoede baby's.

Tabel B1 Vervolg.

	leeftijd					zwangere vrouwen	lacterende vrouwen
	1 maand[a]	5 jaar	15 jaar	40 jaar	80 jaar		
niacine, milligram nicotinezuurequivalenten per dag							
Het voorliggende advies	2[b]	7	17	♂: 17 ♀: 13	♂: 17 ♀: 13	17	20
Verenigde Staten (IOM97)	2	8	♂: 16 ♀: 14	♂: 16 ♀: 14	♂: 16 ♀: 14	18	17
Nederlandse voedingsnormen 1989 (VR92)	-	-	-	-	-	-	-
Scandinavië (NM96)	-	-	-	♂: 18 ♀: 15	-	-	-
Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk (DGE00)	2	10	♂: 17 ♀: 13	♂: 16 ♀: 13	♂: 13 ♀: 13	15	17
Groot-Brittannië (UK91), in mg per 1000 kcal	7	7	7	7	7	7	9
Europa (EC92)	-	11	♂: 18 ♀: 14	♂: 18 ♀: 14	♂: 18 ♀: 14	-	-
pantotheenzuur, milligram per dag							
Het voorliggende advies	2	5	5	5	5	5	7
Verenigde Staten (IOM97)	1,7	3	♂: 5 ♀: 5	♂: 5 ♀: 5	♂: 5 ♀: 5	6	7
Nederlandse voedingsnormen 1989 (VR92)	-	-	-	-	-	-	-
Scandinavië (NM96)	-	-	4-7	4-7	4-7	-	-
Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk (DGE00)	2	4	6	6	6	6	6
Groot-Brittannië (UK91)	3[c]	3-7	3-7	3-7	3-7	-	-
Europa (EC92)	-	-	-	-	-	-	-

[a] Voor volledig met moedermelk gevoede baby's.

[b] milligram niacine per dag

[c] milligram per 1000 kilocaloriën

Tabel B1 Vervolg.

	leeftijd					zwangere vrouwen	lacterende vrouwen
	1 maand[a]	5 jaar	15 jaar	40 jaar	80 jaar		
biotine, microgram per dag							
Het voorliggende advies	4	-	-	-	-	-	-
Verenigde Staten (IOM98)	5	12	25	30	30	30	35
Nederlandse voedingsnormen 1989 (VR92)	-	-	-	-	-	-	-
Scandinavië (NM96)	-	-	30	30	30	-	-
Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk (DGE00)	5	10 - 15	30 - 60	30 - 60	30 - 60	30 - 60	30 - 60
Groot-Brittannië (UK91)	-	-	-	10	10	-	-
Europa (EC92)	-	-	-	-	-	-	-

[a] Voor volledig met moedermelk gevoede baby's.

Bijlage **C**

Voedselconsumptiepeiling 1998

Wanneer men van een groep het gemiddelde èn de variatie van zowel de inneming als de behoefte kent, is het mogelijk het percentage personen met een ontoereikende inneming te schatten (zie 1.5.3 in VR92, referentie in hoofdstuk 1). Tabel C1 geeft, gebaseerd op de meest recente Nederlandse Voedselconsumptiepeiling, schattingen van de inneming van een aantal in het voorliggende advies behandelde voedingsstoffen (Hul98, referentie in hoofdstuk 1).

Het is niet mogelijk om met — alleen — aanbevolen hoeveelheden of adequate innemingen het percentage personen met een ontoereikende inneming te schatten. In die gevallen waar de commissie een aanbevolen hoeveelheid afleidt zijn echter ook schattingen van de gemiddelde behoefte en de variatie daarin beschikbaar (zie 1.2.2); op basis daarvan kan men wel het percentage met ontoereikende inneming schatten.

Waar de commissie een adequate inneming afleidt is de gemiddelde behoefte per definitie niet bekend (zie 1.2.3); dan is slechts een globale beoordeling van consumptiecijfers mogelijk. Een voorbeeld hiervan is de situatie waarin de gemiddelde inneming gelijk is aan de adequate inneming. De helft van zo'n groep heeft een inneming lager dan de adequate inneming, maar bij slechts een — onbekend — deel van deze helft zal die inneming ontoereikend zijn.

Tabel C1 Dagelijkse inneming; gemiddelde en standaarddeviatie[a].

	calcium (g)		vitamine D (µg)		thiamine (mg)		riboflavine (mg)	
	gem.	SD	gem.	SD	gem.	SD	gem.	SD
jongens 1-4 jaar	0,9	0,3	2,0	1,3	0,7	0,2	1,3	0,4
meisjes 1-4 jaar	0,8	0,3	2,2	2,0	0,7	0,3	1,2	0,4
jongens 4-7 jaar	0,9	0,3	2,3	0,9	0,7	0,3	1,4	0,5
meisjes 4-7 jaar	0,9	0,3	2,2	1,1	0,7	0,2	1,3	0,5
jongens 7-10 jaar	0,9	0,3	2,9	1,6	0,9	0,3	1,4	0,4
meisjes 7-10 jaar	0,9	0,3	2,8	1,3	0,9	0,5	1,4	0,4
jongens 10-13 jaar	1,0	0,4	3,6	2,1	1,2	0,7	1,6	0,6
meisjes 10-13 jaar	0,9	0,3	3,1	1,3	1,0	0,4	1,4	0,5
jongens 13-16 jaar	1,1	0,4	3,9	1,8	1,3	1,6	1,6	0,5
meisjes 13-16 jaar	0,9	0,3	3,4	1,5	1,0	0,4	1,4	0,5
jongens 16-19 jaar	1,1	0,5	4,6	2,3	1,3	0,6	1,6	0,7
meisjes 16-19 jaar	0,9	0,4	3,2	1,9	1,2	0,7	1,4	0,6
mannen 19-22 jaar	1,1	0,5	4,7	2,2	1,4	0,6	1,8	0,8
vrouwen 19-22 jaar	0,9	0,3	2,8	1,4	1,1	0,7	1,3	0,5
mannen 22-50 jaar	1,1	0,5	4,4	2,2	1,5	0,8	1,7	0,7
vrouwen 22-50 jaar	1,0	0,4	3,2	1,7	1,2	0,8	1,5	0,5
mannen 50-65 jaar	1,1	0,4	4,9	3,2	1,4	0,7	1,8	0,6
vrouwen 50-65 jaar	1,0	0,4	3,3	2,0	1,3	1,8	1,5	0,6
mannen > 65 jaar	1,0	0,4	4,8	2,9	1,4	0,7	1,6	0,5
vrouwen > 65 jaar	1,0	0,4	3,6	2,1	1,1	0,6	1,5	0,5
zwangeren	1,1	0,4	3,2	1,8	1,1	0,4	1,6	0,6

[a] bron: Hul98 (zie hoofdstuk 1).
Gegevens over niacine, pantotheenzuur en biotine zijn niet beschikbaar.