

Is het vitamine-D-advies van de Gezondheidsraad* toereikend?

F.A.J. MUSKIET, G.E. SCHUITEMAKER, E. van der VEER en J.P.M. WIELDERS

De Gezondheidsraad heeft op 30 september 2008 nieuwe richtlijnen vastgesteld voor een toereikende vitamine-D-status voor de bevolking. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op het zogenaamde 'voorzorgprincipe'. Ze richten zich uitsluitend op de momenteel beschikbare resultaten van gerandomiseerde studies van de calcemische functies van vitamine D, en de schaarse gegevens over de toxiciteit bij mensen. Wij beargumenteren dat voor een werkelijk toereikende vitamine-D-inname beter uitgegaan kan worden van een 'risk-benefit'analyse. Een dergelijke analyse geeft aan dat tot nader order een vitamine-D-status van 80 nmol/l 25-hydroxyvitamine D is te prefereren en dat, indien nodig, voor het bereiken van deze status de huidige 'aanvaardbare bovengrens van inneming' van 50 µg vitamine D/dag met een gerust hart kan worden overschreden.

In haar rapport 'Naar een toereikende inname van vitamine D' van 30 september 2008 stelt de Gezondheidsraad (GR) dat een gezonde voeding in principe voorziet in voldoende vitamine D (en calcium) voor vrouwen van 4-50 jaar en mannen van 4-70 jaar met een lichte huidskleur die voldoende buiten komen. Alle andere groepen hebben 10 of 20 µg extra vitamine D nodig (1). Tevens stelt de GR dat een serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] van 30 nmol/l voldoende is voor vrouwen onder de 50 jaar en mannen onder de 70 jaar, en dat boven deze leeftijdsgrens 50 nmol/l toereikend is. De aanvaardbare bovengrens van inneming blijft 50 µg vitamine D per dag en in een briefwisseling van ondergetekenden met de GR (2) stelt laatstgenoemde dat 200 nmol/l 25(OH)D als 'no observed adverse effect level' (NOAEL) van de vitamine-D-status moet worden beschouwd.

Wij willen onze collega's in Nederland er met nadruk op wijzen dat dit GR-advies louter is gebaseerd op de calcemische functie van vitamine D. Niet meegewogen werden de ruim in de literatuur beschreven effecten van een optimale vitamine-D-status op o.a. spierkracht, spiermassa, kanker van borsten, prostaat en dikke darm, auto-immuunziekten als multipole sclerose en diabetes mellitus type 1, tuberculose, diabetes mellitus type 2, hypertensie en hart- en vaatziekten (3).

Voor de preventie hiervan lijkt een vitamine-D-status van boven de 75 nmol/l vereist (4), hetgeen belangrijk hoger is dan de in Nederland veelal gebruikelijke 50 nmol/l. De GR echter acht voor een groot deel van de bevolking 30 nmol/l voldoende, hetgeen in onze ogen een waarde is waarbij de calciumhomeostase gevaar loopt. Onder verwijzing naar 'evidence based medicine' wordt het nog niet voorhanden zijn van (bij voorkeur gerandomiseerde) klinische studies als argument gebruikt om deze hogere vitamine-D-status nog niet aan te bevelen. We hebben dus nadrukkelijk niet te maken met een moderne 'risk-benefit'analyse waarbij eventuele voordelen worden gewogen tegen de eventuele nadelen. Het uitgangspunt blijft het 'voorzorgprincipe', waarbij wordt uitgegaan van de stelling dat niemand schade mag ondervinden ('non nocere'). Schade is echter eveneens te verwachten van een te lage aanbeveling en is dus eveneens onderdeel van dit 'voorzorgprincipe'.

Door hun conservatieve benadering bemoeilijkt de GR veilig en effectief gebruik van hogere vitamine-D-doseringen door personen die willen preluderen op de invloed van vitamine D op nagenoeg alle organen en het scala van bovengenoemde ziektes. Duidelijk is geworden dat voor de preventie hiervan circulerende 25(OH)D-spiegels nodig zijn van 75-80 nmol/l (2, 5, 6) en mogelijk zelfs 100 nmol/l (7, 8). Derhalve wordt in een toenemend aantal publicaties in het meest gezaghebbende tijdschrift op het gebied van de voeding, het American Journal of Clinical Nutrition, een minimum van 75 nmol/l (30 ng/ml) 25(OH)D als optimale waarde beschouwd.

Uitgaande van 'winterwaarden' zijn voor het bereiken van deze optimale spiegels in Nederland veelal vitamine-D-doseringen nodig die de huidige aanvaardbare bovengrens van inneming van 50 µg/dag te boven gaan (5). Dit zal bij velen terughoudendheid oproepen, maar dat is onterecht. De toxiciteit van vitamine D wordt om niet te achterhalen redenen consequent overdreven (3, 9). Bovendien wordt, onafhankelijk van de gangbare uitgangswaarden, met een chronische dosis van 50 µg/dag het maximale 25(OH)D-niveau van 200 nmol/l niet overschreden. Deze waarden werden eveneens niet bereikt door behandeling met 100 µg/dag gedurende 5 maanden (10) of een enkele orale toediening van 2,5 mg (11). In een kleine studie werden onlangs 25(OH)D-niveaus bereikt van 386±157 nmol/l zonder klinisch waarneembare toxiciteit of

Correspondentie: prof. dr. Frits A.J. Muskiet, Laboratorium-geneeskunde, CMC-V, Kamer Y 1.147, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Postbus 30.001, 9700 RB Groningen
E-mail: f.a.j.muskiet@lc.umcg.nl

*De Gezondheidsraad is om commentaar gevraagd maar heeft aangegeven daarvan geen gebruik te willen maken.

effect op de calciumhomeostase (12). Uiteraard kan uiteindelijk ieder regelmechanisme worden overschreden, maar dat wordt door niemand bepleit en mag niet als argument gelden om de optimale concentratie van 80 nmol/l 25(OH)D niet na te streven. Als algemene indicatie voor de toename van de 25(OH)D-spiegel per ingenomen microgram vitamine D, worden getallen tussen 0,6 en 2,2 nmol/l 25(OH)D genoemd; waarschijnlijk ligt deze waarde dicht bij de 0,7 nmol/l per µg/dag (13).

De discrepantie tussen de 50 µg aanvaardbare bovengrens en het 25(OH)D-maximum van 200 nmol/l wordt veroorzaakt doordat voedingswetenschappers onzekerheidsfactoren gebruiken bij het vaststellen van de aanvaardbare bovengrens. De laagste vitamine-D-dosering waarbij toxiciteit is geconstateerd (LOAEL) ligt boven de 250 µg/dag, waarschijnlijk rond de 1 mg/dag (9). De GR erkent bij nader inzien dat de hoogste chronische dosering waarbij geen effecten van toxiciteit zijn opgetreden (NOAEL) 100 µg/dag bedraagt (2). Met de gebruikte onzekerheidsfactoren wordt dit vertaald naar de huidige aanvaardbare bovengrens van 50 µg/dag. Merkwaardig genoeg worden onzekerheidsfactoren niet gehanteerd bij het vaststellen van de maximale status, die volgens de GR 200 nmol/l bedraagt. Indien deze grens eveneens door twee zou worden gedeeld zouden de vele mensen die in de wereld rondlopen met waarden boven de 100 nmol/l vitamine D toxiciteit moeten ondervinden, wat niet het geval is. Overigens, recent werden argumenten aangedragen om de toxiciteitsgrens zelfs naar 750 nmol/l 25(OH)D te verhogen (14).

Ons inziens is het de hoogste tijd om de wetenschappelijke basis van voedingsnormen grondig te herzien en het voorzorgprincipe in te ruilen voor een 'risk-benefit'analyse. In afwachting daarvan concluderen wij dat er geen toxiciteit is te verwachten bij het streven naar een vitamine-D-status van 80 nmol/l 25(OH)D, en dat bij dit streven geen gevaren zijn verbonden aan een eventuele overschrijding van de door de GR vastgestelde aanvaardbare bovengrens van 50 µg/dag. Diegenen die niet willen wachten op gerandomiseerd onderzoek (of meta-analyses hiervan) dat aantoont dat de preventie van kanker en multiple sclerose, verbetering van de immuunstatus, vermindering van fractuurrisico, etc., etc., een hogere 25(OH)D behoeft, kunnen het huidige GR-advies van een 30 of 50 nmol/l 25(OH)D-spiegel en de 'aanvaardbare bovengrens' van 50 µg vitamine D/dag met een gerust hart in de wind slaan onder het motto 'tachtig is prachtig'.

Literatuur

1. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/15. ISBN: 978-90-5549-729-4, pdf verkrijgbaar via: <http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1752>.

2. Brief Gezondheidsraad d.d. 2 december 2008, kenmerk U-5783/RW/DK/mjv-551, gericht aan F.A.J. Muskiet, G.E. Schuitemaker, E. van der Veer en J.P.M. Wielders. Hierin wordt gesteld wordt dat: 'Terugkijkend had de commissie hier misschien beter de *no-observed adverse effect level* kunnen noemen van 100 microgram vitamine D per dag of een calcidiolgehalte van 200 nmol per liter dat is vastgesteld door de *European Scientific Committee on Food* (Tolerable upper levels for vitamins and minerals, 2006)'.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
4. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
5. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13-9.
6. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 649-50.
7. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-72.
8. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551-61.
9. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.
10. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 288-94.
11. Ilahi M, Armas LA, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 688-91.
12. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 645-51.
13. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
14. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88 (suppl) : 582S-6S.

Summary

Muskiet FAJ, Schuitemaker GE, Veer E van der, Wielders JPM. *Is the guideline for Vitamin D of the Dutch Health Council adequate? Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009;34:197-198.

New guidelines for reaching an adequate vitamin D status were issued by the Dutch Health Council on September 30, 2008. These recommendations are based on the so called 'precaution principle'. They focus exclusively on the presently available results from randomized trials on vitamin D's calcemic functions and the few available data on human toxicity. We contend that a risk-benefit analysis constitutes a better premise for an advice on a genuinely adequate vitamin D intake. Such an analysis indicates that a vitamin D status of 80 nmol/l 25-hydroxyvitamin D is to be preferred until further notice and that, if necessary, this status can be reached without problems by exceeding the present 'upper tolerable level of intake' of 50 µg vitamin D /day.