

Beschouwing

Een kritische beschouwing van de aanbevelingen en de rationale van het Gezondheidsraad rapport 'Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D'

F.A.J. MUSKIET¹, G.E. SCHUITEMAKER², E. van der VEER¹ en J.P.M. WIELDERS³

In dit artikel beschouwen we de nieuwe voedingsnormen, de gewenste status en de suppletieadviezen voor vitamine D van de Gezondheidsraad (GR) d.d. 26 september 2012 als ook de onderliggende rationale. We wijzen op de veranderingen ten opzichte van de voorgaande rapporten uit 2000 en 2008 en bediscussieren de belangrijkste verschillen met de recente vitamine D aanbevelingen van het Amerikaanse 'Institute of Medicine' (IOM) en de Duitse 'Nutritional Society'. Ons commentaar is vervat in elf stellingen, waarbij we enerzijds de nadruk leggen op de beperkingen die volgen uit de keuze van de GR om uitsluitend de bothomeostase als uitgangspunt te nemen en anderzijds het gebruik van gerandomiseerd onderzoek als het nagenoeg enige criterium voor het ontwikkelen van voedingsnormen. We plaatsen vraagtekens bij de wijze waarop de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid en de supplement doseringen zijn berekend en eindigen met het advies om ten behoeve van de minimumconcentratie voor het 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) in serum tenminste aan te sluiten bij de ≥ 50 nmol/l, zoals aanbevolen door het Amerikaanse IOM, de Duitse Nutritional Society en de CBO consensus 'Osteoporose en Valpreventie'. Tevens stellen we voor informatie te verschaffen over de mogelijke voordelen van een 25(OH)D concentratie van 80-150 nmol/l en hoe een dergelijke vitamine D status kan worden bereikt. In een meer holistische benadering wordt benadrukt dat de calcium homeostase beheerst wordt door meer (leefstijl)factoren dan vitamine D en calcium *per se*.

De Gezondheidsraad (GR) heeft op 26 september 2012 een nieuw advies uitgebracht over de voedingsnormen en suppletie van vitamine D, alsmede de wenselijke vitamine D status van de algemene bevolking in Nederland (1). In de commissie, onder leiding van Prof.dr. C. van Weel, hoogleraar Huisartsgeneeskunde, waren geen klinisch chemici vertegenwoordigd. Wel is de NVKC als belanghebbende organisatie gevraagd om commen-

Afdeling Laboratoriumgeneeskunde, UMC Groningen¹; ORTHO Instituut, Gendringen²; Afdeling Klinische Chemie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort³

Correspondentie: Prof. dr. Frits A.J. Muskiet, Laboratoriumgeneeskunde, Y 2.131, kamer 083 Interne Postcode EA61, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Postbus 30.001, 9700 RB Groningen E-mail: f.a.j.muskiet@umcg.nl

FAJM, EvdV en JPMW rapporteren geen belangenverstrengeling. GES is indirect betrokken bij een firma die supplementen verkoopt.

taar te leveren op het conceptadvies. Dit commentaar is door twee van ons (JPMW en FAJM) namens de NVKC opgesteld en kan samen met de reactie van de GR worden nagelezen op de website van de GR (2).

In deze beschouwing wordt ingegaan op de veranderingen in dit nieuwe GR advies (kortweg: 2012 GR-advies) ten opzichte van de vitamine D voedingsnormen van 2000/2008 en met het suppletieadvies van 2008. Ter vergelijking bespreken we de belangrijkste verschillen van het 2012 GR-advies met de recente aanbevelingen van het Amerikaanse 'Institute of Medicine' (IOM) van 2010, en met de voedingsnormen van de 'German Nutritional Society' van 2012. Vervolgens geven we ons commentaar op het GR-advies in de vorm van een elftal stellingen. Met name wordt uitgebreid ingegaan op de keuze van de GR om vooral te bouwen op hun visie op 'Evidence Based Medicine' en daarbij uitsluitend vast te houden aan het voorkomen van botpathologie als het enige criterium voor de vitamine D status en behoefte. Verder bespreken we in deze stellingen onder andere de streefwaarden voor de vitamine D status (weergegeven door de serum 25-hydroxyvitamine D concentratie; 25(OH)D), zoals die door een aantal belangrijke instanties worden gehanteerd. In de conclusies en finale beschouwing adviseren we de collega's hoe ze de momenteel gangbare streefwaarden naar de aanvragers zouden kunnen communiceren ten behoeve van de interpretatie van de 25(OH)D uitslagen.

Verschillen met de vorige GR aanbevelingen, het IOM en de Duitse 'Nutritional Society'

In tabel 1 worden de vitamine D status en de vitamine D voedingsnormen (AI, adequate inname; ADH, aanbevolen dagelijkse hoeveelheid) van het 2012 GR-advies vergeleken met de GR-adviezen van 2000 (3) en 2008 (4). Het GR-advies inzake de vitamine D status en de vitamine D voedingsnormen zijn tussen 2000 en 2008 ongewijzigd gebleven. Vergelijking van de suppletieadviezen kan uitsluitend gedaan worden met het GR-advies van 2008, aangezien in 2000 nog geen concrete suppletieadviezen werden gegeven. Internationaal is het nieuwe GR-advies vergeleken met de aanbevelingen van het Amerikaanse 'Institute of Medicine' (IOM) van 2010 (5), en de gezamenlijke aanbeveling van de Duitse, Oostenrijkse en Zwitserse 'Ernährungsgesellschaften', zoals die sinds 2012 gelden (6). Waar voorhanden worden in tabel 1 eveneens de aanvaardbare bovengrenzen weergegeven (AB, aanvaardbare bovengrens; UL, 'tolerable upper intake level').

Verschillen met de GR aanbevelingen van 2000 en 2008

De belangrijkste verschillen met de aanbevelingen van 2000 en 2008 zijn (tabel 1):

1. Een verhoging van de adequate inname (AI/ADH) voor vrouwen en mannen 4 t/m 49 jaar van 5 naar 10 µg/dag (200 naar 400 IE/dag).
2. Een verhoging van de AI/ADH voor vrouwen en mannen >70 jaar van 10 naar 20 µg/dag.
3. Een verhoging van de suppletie van vrouwen en mannen >70 jaar die blootstaan aan voldoende zonlicht van 10 naar 20 µg/dag.
4. Een verlaging van de suppletie van vrouwen 50 t/m 69 jaar met onvoldoende blootstelling aan zonlicht van 20 naar 10 µg/dag.
5. Een verlaging van de wenselijke vitamine D status van vrouwen 50 t/m 69 jaar van ≥50 nmol/l naar >30 nmol/l 25(OH)D.
6. Een verlaging van het suppletieadvies voor lacterende vrouwen met voldoende blootstelling aan zonlicht van 10 naar 0 µg/dag.
7. Het overnemen van de UL van de 'European Food Safety Authority' (EFSA) van 2012, zijnde 25 µg/dag voor 0 t/m 11 maanden, 50 µg/dag voor 1 t/m 10 jaar en 100 µg/dag voor ≥11 jaar (7).

Verschillen met de aanbevelingen van het USA IOM van november 2010

De belangrijkste verschillen tussen het 2012 GR-advies en dat van de IOM zijn (tabel 1):

1. Het adviseren door de GR van een wenselijke vitamine D status van >30 nmol/l 25(OH)D voor alle personen <70 jaar, terwijl het IOM de wenselijke status verhoogde tot ≥50 nmol/l voor alle leeftijden.
2. Het adviseren van een ADH van 10 µg/dag door de GR voor vrouwen en mannen 1 t/m 69 jaar (inclusief zwangere en lacterende vrouwen), terwijl het IOM voor deze leeftijdsgroep 15 µg/dag adviseert.
3. Het geven van suppletieadviezen door de GR, terwijl het IOM geen aanbevelingen geeft.

Verschillen met de aanbevelingen in Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland van januari 2012

Begin 2012 hebben de Duitsers, Oostenrijkers en Zwitsers gezamenlijk hun voedingsnormen voor vitamine D herzien (6). In deze aanbevelingen wordt, i.t.t. het 2012 GR-advies (tabel 1):

1. Een optimale vitamine D status van ≥50 nmol/l 25(OH)D gehanteerd voor iedereen. Dit is dus identiek aan het IOM advies.
2. Een AI van 20 µg/dag gehanteerd voor alle personen >1 jaar, inclusief zwangere en lacterende vrouwen. De Duitse AI's voor personen 1 t/m 69 jaar zijn dus hoger dan die van het IOM: 20 vs. 15 µg/dag.
3. Een suppletieadvies gegeven door de GR, terwijl de Duitsers, Oostenrijkers en Zwitsers, conform het Amerikaanse IOM, geen aanbevelingen geven.

Onze stellingname

We bespreken onze belangrijkste punten van kritiek aan de hand van een elftal stellingen. Deze zijn voor wat betreft stellingen 1 en 2 voorzien van meer ge-

nuanceerde bijlagen, omdat deze stellingen de fundamenten van de huidige wetenschappelijke paradigma's in voedingsonderzoek raken.

Stelling 1: De 'Evidence Based' uitgangspunten voor de huidige voedingsnormen zijn te strikt

Onder verwijzing naar Evidence Based Medicine (EBM) acht de GR een effect op onze gezondheid slechts bewezen indien dit 'overtuigend' is aangetoond of 'aannemelijk' is gemaakt ((1), pagina 148). De definitie van 'overtuigend' is volgens de GR: 1 systematisch overzichtartikel (A1 niveau) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2 niveau. 'A1 niveau' is kwalitatief goede systematische overzichtartikelen van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2 niveau. 'A2 niveau' reflecteert de uitkomst van gerandomiseerd, dubbelblind, vergelijkend interventieonderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang; in dit artikel genoemd een 'randomized controlled trial' (RCT). De definitie van 'aannemelijk' is: gebaseerd op 1 systematisch overzichtartikel (B1 niveau) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van B2 niveau. 'B1' is kwalitatief goede systematische overzichtartikelen van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van B2 niveau. 'B2' is vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken die zijn genoemd onder A2 of kwalitatief goede cohort onderzoeken of patiëntcontrole onderzoeken.

Dat vitamine D het risico op rachitis en het risico op botbreuken kan verkleinen is volgens de GR aangetoond in 'deugdelijk interventieonderzoek', waarvan de uitkomsten het predicaat 'overtuigend' mogen dragen. In het definitieve rapport wordt het eveneens 'aannemelijk' geacht dat vitamine D een beschermende rol speelt bij 'vallen bij ouderen', maar deze kwalificatie had, gezien de overeenkomst met het concept, geen verdere invloed op de normen, status en suppletieadviezen. De beschermende functie van vitamine D bij aandoeningen zoals kanker, diabetes, hart- en vaatziekten, infectieziekten en auto-immuunaandoeningen is volgens de GR 'onvoldoende' aangetoond om deze mee te wegen bij het afleiden van de vitamine D voedingsnormen.

Voor het opstellen van de voedingsnormen zijn dus de vele publicaties die dagelijks verschijnen over de niet-klassieke functies van vitamine D collectief genegeerd. Nagenoeg zonder uitzonderingen geven deze onderzoeken aan dat de vitamine D voedingsnormen, status en suppletieadviezen hoger dienen te zijn dan momenteel geadviseerd (zie stelling 4). De reden van de kwalificatie 'onvoldoende' is dat er naar de mening van de GR momenteel onvoldoende interventieonderzoeken zijn naar de effecten van extra vitamine D op deze risico's ((1); pagina 13). Blijkbaar hebben dus alle in de literatuur beschreven cohort onderzoeken en patiëntcontrole onderzoeken op het gebied van kanker, diabetes, hart- en vaatziekten, infectieziekten en auto-immuunaandoeningen (die maximaal een kwalificatie B1 of B2 hadden kunnen opleveren) in hun gezamenlijkheid niet het predicaat 'aannemelijk' kunnen

Tabel 1. Vitamine D voedingsnormen, suppletieadvies en wenselijke status van de NL Gezondheidsraad uit 2012, vergeleken met die van het USA IOM uit 2010, die van de NL Gezondheidsraad 2000 en 2008 en die in Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland in 2012.

Sexe	Leeftijdsgroep	NL Gezondheidsraad 26-09-2012 (a) (1)					USA IOM 30-11-2010 (b) (5)		UL (µg/dag)
		Status 25(OH)D (nmol/l)	ADH geen zon (a) (µg/dag)	Suppletie geen zon (c) (µg/dag)	Suppletie zon (d) (µg/dag)	AB (7) (e) (µg/dag)	Status 25(OH)D (nmol/l)	AI/RDA (h) geen zon (µg/dag)	
Vrouwen	0 t/m 11 maanden	>30	10	10	10	25	≥50	10	25/38 (i)
	1 t/m 3 jaar	>30	10	10	10	50	≥50	15	63
	4 t/m 49 jaar	>30	10	10	0	50/100 (j)	≥50	15	75/100 (k)
	zwanger	>30	10	10	10	100	≥50	15	100
	lacterend	>30	10	10	0	100	≥50	15	100
	50 t/m 59 jaar	>30	10	10	10	100	≥50	15	100
	60 t/m 69 jaar	>30	10	10	10	100	≥50	15	100
	>70 jaar	>50	20	20	20	100	≥50	20	100
Mannen	0 t/m 11 maanden	>30	10	10	10	25	≥50	10	25/38 (i)
	1 t/m 3 jaar	>30	10	10	10	50	≥50	15	63
	4 t/m 49 jaar	>30	10	10	0	50/100 (j)	≥50	15	75/100 (k)
	50 t/m 59 jaar	>30	10	10	0	100	≥50	15	100
	60 t/m 69 jaar	>30	10	10	0	100	≥50	15	100
	≥70 jaar	>50	20	20	20	100	≥50	20	100

Sexe	Leeftijdsgroep	NL Gezondheidsraad 13-07-2000 (3) en 30-09-2008 (4)						Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland 2012 (b) (6)	
		2008	2000	2000	2008	2008	2000	Status (nmol/l)	AI (h) geen zon (µg/dag)
		Status (4) 25(OH)D (nmol/l)	AI (3) geen zon (f) (µg/dag)	AI (3) zon (g) (µg/dag)	Suppletie (4) geen zon (f) (µg/dag)	Suppletie (4) zon (g) (µg/dag)	AB (3) (µg/dag)		
Vrouwen	0 t/m 11 maanden	≥30	10	5	10	10	25	≥50	10
	1 t/m 3 jaar	≥30	10	5	10	10	50	≥50	20
	4 t/m 49 jaar	≥30	5	2,5	10	0	50	≥50	20
	zwanger	≥30	10	7,5	10	10	50	≥50	20
	lacterend	≥30	10	7,5	10	10	50	≥50	20
	50 t/m 59 jaar	≥50	10	5	20	10	50	≥50	20
	60 t/m 69 jaar	≥50	10	7,5	20	10	50	≥50	20
	>70 jaar	≥50	15	12,5	20	10	50	≥50	20
Mannen	0 t/m 11 maanden	≥30	10	5	10	10	25	≥50	10
	1 t/m 3 jaar	≥30	10	5	10	10	50	≥50	20
	4 t/m 49 jaar	≥30	5	2,5	10	0	50	≥50	20
	50 t/m 59 jaar	≥30	10	5	10	0	50	≥50	20
	60 t/m 69 jaar	≥30	10	7,5	10	0	50	≥50	20
	≥70 jaar	≥50	15	12,5	20	10	50	≥50	20

- (a) Bij het vaststellen van de 2012 voedingsnormen is de GR alleen uitgegaan van onvoldoende blootstelling aan zonlicht.
 (b) De aanbevelingen van het IOM en in Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland gaan uit van minimale zonexpositie/geen endogene synthese.
 (c) Lichte huid met onvoldoende zonlichtblootstelling of donkere huid.
 (d) Lichte huid met voldoende zonlichtblootstelling (onvoldoende zonlichtblootstelling is gedefinieerd als dagelijks minder dan 15 tot 30 minuten blootstelling aan hoog staande zon (tussen 11.00 en 15.00 uur) met hoofd en handen ontbloot bij alledaagse activiteiten. Voor kinderen en volwassenen van 4-50 jaar (vrouwen) en 70 jaar (mannen) geldt dat zij bij voldoende buitenkomen ongeveer twee derde van hun behoefte uit blootstelling van de huid aan zonlicht verkrijgen en ongeveer een derde via de voeding, gemiddeld over het hele jaar. Bij het blootstellen aan zonlicht is het van groot belang de aanbevelingen van de KWF Kankerbestrijding op te volgen, waarin wordt afgeraden om kinderen onbeschermd aan een hoog staande zon bloot te stellen, vanwege de kwetsbare kinderhuid en het risico op huidkanker).
 (e) European Food Safety Authority. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D, EFSA Journal 2012;10:2813-2858.
 (f) Zonder zonlichtblootstelling en/of donkere huidskleur en/of vrouwen die een sluier dragen.
 (g) Bij voldoende zonlichtblootstelling en lichte huidskleur.
 (h) AI voor 0-1 jaar en RDA voor >1 jaar.
 (i) 0 t/m 5 maanden / 6 t/m 11 maanden.
 (j) 4 t/m 10 jaar / 11 t/m 49 jaar
 (k) 4 t/m 8 jaar / 9 t/m 49 jaar

ADH/RDA: aanbevolen dagelijkse hoeveelheid/recommended dietary allowance; AI: adequate inname (adequate intake); AB/UL: aanvaardbare bovengrens/tolerable upper intake level; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D

verwerven en wordt met zoveel woorden gezegd dat slechts interventieonderzoek kan worden gehonoreerd bij het opstellen van voedingsnormen.

Wij zijn van mening dat een dergelijke benadering niet overeenkomt met de oorspronkelijke bedoeling van de wetenschappers die het begrip EBM hebben ontwikkeld. EBM is volgens hun definitie namelijk niet beperkt tot RCTs en meta-analyses, maar een integratie van het beste wetenschappelijke bewijs en klinische expertise. Anders geformuleerd, gebrek aan RCT-onderbouwd bewijs betekent nog niet dat er daarmee geen klinisch effect aanwezig is. Bijvoorbeeld: RCTs kunnen simpelweg nog niet zijn uitgevoerd of zijn onuitvoerbaar vanwege o.a. ethische bezwaren of logistieke onmogelijkheden. Over wat EBM nadrukkelijk *niet* is zegt Sackett et al. onder andere: het is geen kookboek geneeskunde, het is niet bedoeld om bezuinigingen door te voeren, en het beperkt zich niet tot RCTs en meta-analyses (8). Bovendien was EBM oorspronkelijk bedoeld voor de individuele patiënt en daarbij gaat het o.a. om de keuzes die hij/zij wil maken (9). Het concept is vervolgens doorgetrokken naar het maken van Evidence Based Guidelines (EBG) voor groepen en zelfs de gehele bevolking. EBM is echter niet meer dan een wetenschappelijk paradigma¹, waarvoor geen bewijs voorhanden is dat de uitkomsten kwalitatief beter zijn dan die van andere wetenschappelijk verantwoorde manieren om de waarheid te benaderen, waaronder de 'Hill criteria' (10) (zie ook stelling 5). EBM was oorspronkelijk bedoeld om medische handelingen op objectieve wijze te beoordelen. Het werpt via RCTs vooral zijn vruchten af in de objectieve beoordeling van geneesmiddelen, alhoewel weinigen zich rekenschap geven van de beperkingen die ook deze benadering in zich draagt. Dit wordt o.a. treffend geïllustreerd door het grote aantal geneesmiddelen dat de laatste jaren na hun toelating weer van de markt werd gehaald. De oorzaak hiervan is deels op het conto van de constatering dat de instanties minder gewicht geven aan observationele studies dan aan RCTs (11, 12). Meer gedetailleerde kritiek op het louter gebruik van wat hetgeen EBM in de beleving van velen dient te zijn wordt weergegeven in de bijlage van stelling 1.

Wij concluderen dat het louter richten op RCTs en het hanteren van een strikte hiërarchie in de bewijskracht van de verschillende studie opzetten, variërend van case reports tot meta analyses van RCTs (21), het beoordelen van de literatuur weliswaar objectieveert en sterk vereenvoudigt, maar vooral in de Voedingswetenschap een schijnzekerheid introduceert (zie ook stelling 2) waar maar weinig over wordt gesproken. Er is in de wetenschap maar één paradigma en dat is om nooit een paradigma te aanvaarden: twijfel is de basis van voortschrijdend wetenschappelijk inzicht en deze twijfel vinden we (ook) in het voorliggende rapport

1 Paradigma is in de wetenschap en in de filosofie een samenhangend stelsel van modellen en theorieën die een denk-kader vormen waarbinnen de 'werkelijkheid' geanalyseerd en beschreven wordt (Wikipedia).

niet terug. Nagenoeg alle artikelen bevatten tegenwoordig een sterkte/zwakte analyse. Daarbij past een bescheidenheid, die begint met "we weten eigenlijk niet veel" en eindigt met "maar uit wat we weten lijkt dit het beste, alhoewel we niet kunnen uitsluiten dat we er vanwege het heersende paradigma voor causaliteit naast zitten". En dus niet: "De uitkomsten hiervan (i.e. de momenteel lopende grootschalige interventieonderzoeken) kunnen in de toekomst mogelijk leiden tot een nieuwe evaluatie van de voedingsnormen" (1). Het wachten op RCTs met foliumzuur in de zwangerschap was destijds ook geen goed idee. Gewenst is een risico-baten analyse, waarbij alle informatie zonder vooraf-vastgestelde hiërarchie wordt gewogen, en bij voorkeur een risico-baten-kosten analyse (zie ook stelling 4).

Tenslotte dient men zich bij de dominantie van RCTs in voedingsnormen af te vragen wat voor de gemeenschap nog de toegevoegde waarde is van het merendeel van het wetenschappelijk onderzoek van onze voeding, dat zich immers niet richt op RCTs. Want in economische tijden van schaarste kan met een dergelijke stellingname het niet-RCT gerichte onderzoek zonder noemenswaardige maatschappelijke consequenties worden wegbezuinigd. In het spanningsveld tussen de belasting van een proefpersoon vs. de maatschappelijke waarde van de studieresultaten kan men zich zelfs afvragen of het verrichten van patiëntgebonden niet-RCT onderzoek ethisch verantwoord is omdat het met de huidige opvatting van EBM à priori geen invloed zal hebben op onze gezondheid.

Stelling 2: RCTs met afzonderlijke nutriënten houden geen rekening met interactie en kunnen derhalve een schijnzekerheid opleveren.

Zoals gezegd wordt bij het opstellen van voedingsnormen nagenoeg geen rekening gehouden met interacties tussen nutriënten, terwijl onze voeding in werkelijkheid bestaat uit tevoren levend materiaal (groente, fruit, vlees, vis, granen) waarin de nutriënten een samenhang hebben die hoort bij een levend systeem: het gaat om 'balans' (systeembioogie). Door interactie te negeren creëren de (ook door de GR gehanteerde) ontegenzeggelijk objectieve criteria voor de beoordeling van de huidige literatuur een schijnzekerheid, die zou moeten worden afgewogen tegen de ontegenzeggelijke 'onzekerheid' die hoort bij niet-interventieonderzoek, zoals cohort studies en case-controls. Want alles is 'waar' onder de condities van het experiment en daarvan is ook een RCT niet uitgezonderd. Een RCT met alleen vitamine D kan perfect zijn uitgevoerd maar vanwege het negeren van de interactie met andere nutriënten, het effect van zonexpositie en van leefstijl in het algemeen, mank gaan aan relevantie voor onze gezondheid. Deze interactie bestaat tenminste met vitamine A, visolievetzuren en vitamine K, terwijl de situatie nog complexer is als we de calcium homeostase in zijn geheel beschouwen. Omdat deze interacties belangrijk zijn en hier zo weinig rekening mee wordt gehouden wordt hierop dieper ingegaan in de bijlage van stelling 2.

Wij concluderen dat de uitkomsten van RCTs met aparte nutriënten een schijnzekerheid kunnen leveren. Gezien de uitkomsten van voedselconsumptie peilingen wordt dit soort onderzoek doorgaans verricht in personen die zich vooral niet houden aan de richtlijnen ‘Goede Voeding’ (zie bijlage van stelling 2) en de uitkomsten gelden dus ook louter voor een dergelijke groep. We hebben te maken met zeer complexe systeembiologie; niet met afzonderlijke stofjes en voor vitamine D zijn er een aantal duidelijke interacties met andere nutriënten (bijlage stelling 2). De onzekerheid die hieruit voortvloeit zou moeten worden gewogen tegen de onzekerheden inzake de causaliteit van andersoortig onderzoek dan RCTs. Een strikte hiërarchie in de beoordeling van de literatuur over voeding is op wetenschappelijk gronden onhoudbaar.

Stelling 3: Een status is een betere basis voor het inschatten van een effect dan een inname.

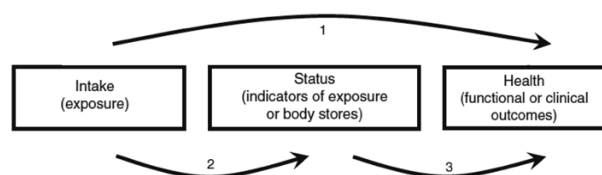
De GR is van mening dat EBM alleen is toe te passen op de beschrijving van effecten van de vitamine D-inname op de gezondheid en de relatie tussen 25(OH)D en gezondheid. Echter, voedingsnormen dienen volgens de GR te worden gebaseerd op de relatie tussen de vitamine D inname en gezondheid, terwijl het serum 25(OH)D gehalte dient te worden afgeleid van deze relatie tussen inname en gezondheid ((2); pagina 2).

Het is uiteraard correct dat voedingsnormen naar een inname verwijzen, maar door de 25(OH)D statusparameter niet als een centrale intermediair te hanteren tussen een inname en gezondheid creëert de GR een onnodig probleem omdat de vitamine D status immers zowel afkomstig is uit endogene synthese als uit de voeding. De GR heeft in deze een andere zienswijze dan het invloedrijke Amerikaanse IOM ((1); pagina's 31 en 65). Het IOM hanteerde een wetenschappelijk verantwoorde streefwaarde voor het serum 25(OH)D om daarmee de gemiddelde behoefte te schatten en vervolgens daaruit op gebruikelijke wijze de ADH te berekenen (5). Dit is ook logischer, omdat een effect doorgaans een directere relatie onderhoudt met een status dan met een inname. De betrouwbaarheid van het serum 25(OH)D als parameter van de vitamine D status is onomstreden. Het reflecteert de integraal van vitamine D synthese vanwege zonlicht en zonnebank expositie, het vrijkomen van vitamine D uit de voorraden en de inname van vitamine D uit zowel de voeding als supplementen. In welke mate een vitamine D supplement in een interventiestudie de status beïnvloedt is dus afhankelijk van vele factoren, maar gelukkig staat de uiteindelijk bereikte 25(OH)D status als een vaste rots in deze branding. Het IOM stelt het als volgt: “Although serum 25OHD level cannot be considered a validated health outcome surrogate, it allowed comparison of intake or exposure with health outcomes” ((5); pagina S-8).

Dat het louter richten op een relatie tussen inname en een effect tot foutieve conclusies kan leiden kan o.a. worden waargenomen bij personen met overgewicht. Het is goed bekend dat personen met overgewicht

doorgaans een lagere vitamine D status hebben dan personen met een normaal gewicht. Dat komt omdat hun omvangrijker vetweefselcompartiment meer vitamine D wegvangt. Bij gelijke blootstelling van het lichaam aan zonlicht of na de inname van een gelijke hoeveelheid vitamine D vertonen obese personen een ongeveer 50% lagere serum vitamine D response (52). Om te voldoen aan de vitamine D behoefte van hun lichaam beveelt de Endocrine Society (53) aan om obese kinderen en volwassenen tenminste 2-3 keer meer vitamine D te geven dan hun tegenhangers met een normaal gewicht. Tot onze verbazing is de GR niet verontrust over hun lagere vitamine D status, “omdat er geen overtuigende aanwijzingen zijn dat personen met overgewicht hierdoor ongewenste effecten op de botgezondheid ondergaan”. Van de GR mag de lagere vitamine D status van mensen met overgewicht dus rustig blijven bestaan en is er dan ook geen reden om aparte normen voor ze af te leiden (2). In deze tijd van gepersonificeerde behoeftes en behandelingen zijn we dus terug bij een inname waarvoor geldt ‘one size fits all’.

Met hun voorkeur voor een inname boven een status verkiest de GR om onbegrijpelijke redenen voor een geïsoleerde positie. Als een soort axioma stelt de GR dat “concepten als ‘gemiddelde behoefte’ en ‘aanbevolen hoeveelheid’ alleen maar moeten verwijzen naar de inname en niet naar een biochemische indicator” ((1) pagina 65). Dat is vooral lastig voor de Klinisch Chemici, die de vitamine D status meten ten behoeve van een medische beslissing. De GR stelt zich met haar standpunt tevens tegenover de werkwijze van EURRECA (EUROpean micronutrient RECommendations Aligned), dat alle 3 de mogelijke relaties, i.e. tussen inname-gezondheid, inname-status en status-gezondheid (figuur 1), relevant acht voor het afleiden van voedingsnormen (51). Ook is de mening van de GR niet conform het belang dat het RIVM eraan hecht om in voedselconsumptiepeilingen “de werkelijke beschikbaarheid van bepaalde vitaminen en mineralen, waaronder vitamine D ((54); pagina 32-33), in het lichaam van de Nederlandse bevolking vast te stellen aan de hand van onderzoek in bloed en urine, ook wel voedingsstatusonderzoek genoemd” ((54); pagina 5). Onderzoek naar de vitamine D status van de Nederlandse bevolking wordt door het RIVM gezien als een prioriteit ((54); pagina 33).



Figuur 1. Relaties tussen inname, status en gezondheid die volgens de EURRECA (EUROpean micronutrient RECommendations Aligned) relevant zijn voor het afleiden van voedingsnormen. Weergegeven zijn de relaties tussen: 1) inname en gezondheid; 2, inname en status en 3) status en gezondheid. Overgenomen met toestemming van (51).

Wij zijn van mening, en worden daarin gesteund door gezaghebbende organisaties zoals het IOM, dat een optimale vitamine D status van tenminste 50 nmol/l dient te worden gehanteerd en wel voor iedereen. Hoeveel vitamine D bij minimale zonexpositie gemiddeld nodig is om deze target te bereiken zou vervolgens moeten worden geschat en daaruit had op de gebruikelijke wijze een ADH kunnen worden berekend ((1); pagina 133). Met deze benadering zouden de aanbevelingen ruimer zijn uitgevallen dan de huidige, waarbij de GR waarschijnlijk eveneens was uitgekomen op de aanbevelingen van de Amerikanen en de Duitsers (tabel 1).

Stelling 4: Er was niets op tegen om een optimale status van 75 of 80 nmol/l te adviseren.

De GR is van mening dat: “Het uitvoeren van een kwantitatieve risico-baten analyse buiten het bestek viel van dit advies” (2). Stelling wordt genomen tegen de mening van vitamine D experts die op grond van een risico-baten analyse pleiten voor een status van ≥ 75 nmol/l (55-57) of 75-110 nmol/l 25(OH)D (58). Let wel, dit zijn de voor onze breedtegraad normale zomerse waarden die we elk jaar tegenkomen in onze laboratoriumuitslagen en waar de GR dus blijkbaar moeite mee heeft om die na te streven. In Nederland heeft 13,2% van de bevolking een 25(OH)D boven de 75 nmol/l in de winter en in de zomer is dat 30% (59). Traditioneel levende stammen in Afrika hebben een lifetime 25(OH)D van ongeveer 120 nmol/l (60, 61) en zulke waarden zijn eveneens endemisch op Curaçao (62). Op pagina 79 (2) schrijft de GR dat “50 tot 70 nmol per liter, overeenkomt met gemiddelde Nederlandse serum 25(OH)D-gehalten” en die liggen dus hoger dan de door de GR geadviseerde >30 nmol/l voor personen <70 jaar. De reden van afwijzing van een status van 75 of 80 nmol/l is dat deze veelal is gebaseerd op observationeel onderzoek, dat de gezondheidseffecten van de bijbehorende doseringen nog nagenoeg niet zijn geëvalueerd in interventie onderzoek, en (meest bijzonder) dat volgens de GR de lange termijn effecten van deze, voor Nederlandse maatstaven zomerse waarden, nog nauwelijks zijn onderzocht ((1); pagina 65).

Tegenover de rigide ‘evidence based’ criteria van de GR staat de opvatting van Heaney et al. (63), die toegeven dat er enige inconsistentie is in de beschikbare studieresultaten, maar vooral wijzen op het bestaan van “convincing RCT-level evidence that serum 25(OH)D values above 20 ng/mL (50 nmol/l) produce a variety of health benefits”. Heaney et al. (63) wijzen op gezondheidsrisico’s die kunnen blijven bestaan indien men onderzoek negeert dat niet voldoet aan het EBM paradigma. Hierbij draaien ze de bewijslast om: “Since there is no evidence of harm associated with 25(OH)D values between 30 and 50 ng/ml (75-125 nmol/l), even a small probability of benefit would be sufficient to mandate choosing such a level.” Zoals uit stelling 5 mag blijken zijn die voordelen ‘meer dan aannemelijk’.

Stelling 5: Aanbevelingen inzake onze voeding en leefstijl kunnen beter gebaseerd zijn op de ‘Hill criteria’. Vergeleken met de reductionistische RCTs met aparte nutriënten kan ‘causaliteit’ in een biologisch systeem op een meer holistische manier worden benaderd door toetsing aan de ‘Hill criteria’ (10). Deze zijn afgeleid van het theorema van Koch (tabel 2). Grant (64) toetste de relatie tussen UV-vitamine D en het ontstaan van kanker aan deze Hill criteria, om tot de conclusie te komen dat aan de meeste, zo niet alle, criteria wordt voldaan; vooral voor borst- en colon kanker en in mindere mate voor andere vormen. Uit de vitamine D dosis-response relatie voor meerdere ziektes (kanker, hart en vaat, diabetes, infecties, autoimmuun) becijferden Grant et al. (65) voor 2007 dat een verhoging van het serum 25(OH)D naar 100 nmol/l in Europa door een dagelijkse inname van 2.000-3.000 IU vitamine D, de totale economische ziektelast zou kunnen verlagen met 17,7% en daarmee een besparing zou kunnen opleveren van 187.000 miljoen euro per jaar, tegen een investering van slechts 10.000 miljoen euro/jaar aan vitamine D, testen, voorlichting, etc. Vanwege een verlaagde mortaliteit en een toename van het aantal jaren in gezondheid is er volgens de auteurs meer te winnen dan te verliezen en dat geldt ook voor Nederland. Hiervoor becijferden Grant en Schuitmaker (66) dat een verhoging naar 105 nmol/l 25(OH)D de specifieke ziekte incidentie met 10-50% kan doen verlagen en de totale mortaliteit met 18%. Een verhoging van de vitamine D status tot 105 nmol/l zou in Nederland kunnen worden bereikt met een dagelijkse inname 2.500-4.000 IU via supplementen of via synthese door blootstelling aan de zon, met een minimaal risico op melanoma, huidkanker en hypercalcemie (66).

Het verhogen van de vitamine D status door blootstelling aan zonlicht is niet zonder gevaar voor het ontstaan van huidkanker en ook melanoma, maar het is eveneens bekend dat op de breedtegraad van Nederland de blootstelling van 25% van het lichaamsoppervlak door een persoon met een blanke huid aan de zomerzon reeds in enkele minuten 1.000 IU vitamine D oplevert (67). De schade aan de huid neemt echter (lineair) toe met de expositie tijd (68), hetgeen vraagt om een balans die gericht is op een zo hoog mogelijke vitamine D synthese bij minimale schade. In de praktijk hoeft men voor het behalen van het optimum niet lang in de zon te zitten. De Signaleringscommissie

Tabel 2. De ‘Hill’ (10) criteria voor causaliteit

Strength of association
Consistency (repeated observation)
Specificity (one agent, one result)
Temporality (exposure precedes effect)
Biological gradient (dose-reponse relation)
Plausibility (e.g. mechanisms)
Coherency (no serious conflict with the generally known facts of the natural history and biology of the disease)
Experimental verification (randomized, controlled trial)
Analogy with other causal relationships

sie Kanker van KWF Kankerbestrijding onderkent de noodzaak voor een risico-baten benadering en merkte hierover in 2010 (69) onder andere op: 1) Straling van de zon draagt bij aan de vorming van vitamine D in de huid. Daardoor blijft de botstofwisseling op peil; 2) Voor diverse vormen van kanker is gevonden dat hoge niveaus van vitamine D in het lichaam gepaard gaan met een lager risico op kanker. De aanwijzingen zijn het sterkst voor darm-, prostaat- en borstkanker en het non-Hodgkin-lymfoom; 3) Geregelde blootstelling van hoofd, handen en onderarmen door mensen in Nederland met een blanke huid aan de zomerzon gedurende 15 tot 30 minuten rond het middaguur (12:00-15:00 uur) is een goede zaak, in elk geval voor het op peil houden van de botstofwisseling en mogelijk ook voor het tegengaan van diverse vormen van kanker; en 4) Uitgebreid en langdurig zonnebaden is onverstandig vanwege het risico op huidkanker.

Via zonlicht expositie kan geen vitamine D intoxicatie ontstaan; de maximale fysiologische serum 25(OH)D concentratie ligt in de orde van 220 nmol/l. Vitamine D intoxicatie ontstaat vanwege vitamine D suppletie, maar de gevaren daarvoor in de gezonde bevolking worden overdreven. Deze overdrijving is destijds in Groot-Brittannië begonnen met de golf van vitamine D toxiciteit in kinderen in de jaren 50, hetgeen tegenwoordig wordt toegeschreven aan het Williams-Beuren syndroom of een mildere vorm genaamd 'idiopathische infantiele hypercalcaemie', mogelijk veroorzaakt door één (70) of meerdere (71) deactiverende polymorfismen van CYP24A1.

De vraag die vooral aan het publiek dient te worden beantwoord is waarom de eventuele baten bij minimale risico's niet worden uitgebuit. En waarom, bij gebrek aan contra-indicaties, wordt zo'n beslissing niet overgelaten aan het individu, uiteraard na een grondige voorlichting over de eventuele voor en nadelen van een hogere vitamine D status? Dit heeft waarschijnlijk te maken met het 'voorzorgsprincipe', zoals dat door de overheid wordt gehanteerd in zowel de gezondheidszorg als het milieu, en stelt dat: "indien een actie of beleid een verondersteld risico in zich draagt om schade te berokkenen aan het publiek of het milieu, terwijl er geen wetenschappelijke consensus is dat de actie of het beleid schadelijk is, de bewijslast dat er geen schade ontstaat ligt bij diegenen die de actie nemen". Het lijkt ons dat deze opvatting eerder van toepassing is op stoffen en omstandigheden die louter schadelijk zijn voor de mens of het milieu. Maar zonder onderscheid wordt dit principe toegepast op lichaamseigen stoffen, waarbij het uiteraard altijd "de dosis is die de uiteindelijke toxiciteit veroorzaakt"; dat geldt immers ook voor water. De consequentie van het voorzorgsprincipe is dat er meer aandacht is voor de giftige eigenschappen van nutriënten zoals vitaminen en mineralen, dan voor het bestaan van subklinische deficiënties. Overigens kunnen de gegevens over de toxiciteit van vitaminen in de mens de toets van EBM al helemaal niet doorstaan, omdat deze immers allemaal afkomstig zijn uit (meestal slecht gedocumenteerde) toevallige blootstellingen en niet uit RCTs.

De dringende vraag is: wie is verantwoordelijk voor een te lage aanbeveling, gegeven het feit dat we momenteel ruime wetenschappelijke onderbouwing hebben voor de potentiële voordelen zonder noemenswaardige nadelen (zie stelling 4)? Het is uiteindelijk de overheid die de spelregels en de hieruit voortkomende voedingsnormen sanctioneert. De achtergronden van de voedingsnormen, en met name de wetenschappelijke overwegingen die tot hun vaststelling leiden, worden slecht gecommuniceerd naar het publiek. Niet wetend hoe ze tot stand komen heeft dit publiek vertrouwen in de ADHs die op de labels staan. Er is geen open discussie over de eventuele gezondheidsvoordelen die vanwege het paradigma worden genegeerd. Wetenschappers die zich niet aan deze spelregels willen conformeren richten zich niet zelden rechtstreeks tot het publiek. Dat roept weer reacties op van anderen, zoals de recente bezorgdheid over de, in hun ogen, niet-Evidence Based beweringen over 'miracle foods' van Dr. Oz op de Amerikaanse TV (72). Ook had een TV uitzending met Oprah Winfrey in de Verenigde Staten meer invloed op de dosering van het gebruikte vitamine D supplement dan het IOM. Dit lijkt een voor iedereen ongewenste situatie en ondermijnt de geloofwaardigheid van de (voedings-)wetenschap.

Wij concluderen dat er geen steekhoudend bezwaar denkbaar is tegen het optrekken van de 'optimale' 25(OH)D concentratie naar een (zomerse) minimum waarde van 75-80 nmol/l om daarmee de eventuele voordelen (stelling 4) van een hogere vitamine D status nu reeds te oogsten, zonder enig risico op toxiciteit. Voor 50 t/m 69 jarige vrouwen werd daarentegen de wenselijke status door de GR verlaagd van ≥ 50 nmol/l naar >30 nmol/l (tabel 1); een status die internationaal door geen enkele andere instantie wordt bepleit. Een basis voor voedingsnormen die geïnspireerd is door het voorbehoudsprincipe, slechts gevormd wordt door RCTs met een enkele component, en louter gericht is op een zeer smal klinisch spectrum, is te beperkt en dient derhalve te worden herzien door daadwerkelijke beschouwing van het geheel aan bewijs en het maken van een risico-baten-kosten analyse.

Stelling 6: Feitelijk zegt de GR dat iedereen in Nederland een vitamine D supplement moet nemen, zeker in de winter.

Bij zorgvuldige lezing komt het 2012 GR-advies er eigenlijk op neer dat bijna alle mannen en vrouwen dagelijks een vitamine D supplement dienen te nemen. Uitzonderingen zijn mannen (4 t/m 69 jaar) en vrouwen (4 t/m 49 jaar) met een licht huidtype die 'voldoende zonlichtblootstelling' ondergaan, hetgeen is gedefinieerd als "dagelijks tenminste 15 tot 30 minuten blootstelling aan hoog staande zon (tussen 11:00 en 15:00 uur) met hoofd en handen ontbloot bij alledaagse activiteiten" (zie ook tabel 1). Die personen ontvangen op zulke dagen voldoende zonneschijn om zelf een adequate hoeveelheid vitamine D via de huid aan te maken en daarmee in de behoefte van die dag te voorzien. Echter, aangezien het merendeel van de Nederlanders op dat moment van de dag binnenshuis verkeert en vanwege het beperkte aantal dagen in

Nederland met een voldoende 'hoog staande zon', betreffen de door de GR geformuleerde uitzonderingen die voor suppletie in aanmerking komen, in werkelijkheid het grootste deel van de bevolking. Zonder opgegeven reden is bovendien de 'zomerperiode' in het nieuwe advies 'van maart tot november' (8 maanden), terwijl in het advies van 2008 deze periode nog was van 'april tot oktober' (6 maanden).

De formulering van het supplementenadvies in het rapport heeft geleid tot foutieve interpretatie in onder andere de pers. Het ANP, overgenomen door vele media, berichtte direct na de verschijning van het rapport: "Het grootste gedeelte van de bevolking heeft geen extra vitamine D nodig uit een supplement". Ook het Voedingscentrum, door de Minister belast met de vertaalslag van het 2012 GR-advies naar de Nederlandse burgers, kwam in haar voorlichtingsfolder tot een formulering die niet uitmunt in helderheid: "Mensen die extra vitamine D moeten gebruiken zijn: kinderen, ouderen, zwangere vrouwen en mensen met een getinte huid. Maar ook mensen die onvoldoende zonlicht op hun huid krijgen, omdat ze bijvoorbeeld ploegendiensten draaien of een hoofddoek of sluier dragen"(73). Zo geformuleerd versluiert het Voedingscentrum het reeds verwarrend geformuleerde advies van de GR nog eens extra door groepen te noemen die niet bepaald het overgrote deel van de Nederlandse bevolking uitmaken. Helderder, zonder de kern van de boodschap geweld aan te doen en meer conform de realiteit zou de formulering als volgt kunnen zijn geweest: "Alle Nederlanders wordt geadviseerd dagelijks een voedingssupplement te nemen met 10 µg vitamine D en vanaf een leeftijd van 70 jaar een supplement met 20 µg." Dit advies zou eventueel voor de volledigheid nog kunnen worden aangevuld met: "Uitzondering vormen de dagen voor mannen (4 t/m 69 jaar) en vrouwen (4 t/m 49 jaar) met een licht huidtype wanneer ze in de zomermaanden rond de middag voldoende zonlicht blootstelling krijgen."

Stelling 7: Het suppletieadvies is nodeloos ingewikkeld. Hoewel de GR stelt dat de implementatie van het advies de verantwoordelijkheid is van 'de Minister met veldpartijen' had ze zowel deze 'partijen' als de Nederlandse bevolking een goede dienst bewezen als het advies inzake de wenselijke status en suppletie eenvoudiger was geweest. Dit had gekund zonder enige negatieve consequenties. Momenteel dienen 4 t/m 49 jarige vrouwen goed bij te houden of ze op een gegeven dag wel of niet voldoende in de zon zijn geweest om te beslissen of ze op die dag een supplement dienen te gebruiken of niet. Dat hoeft weer niet als ze zwanger zijn, maar weer wel als ze borstvoeding geven (tabel 1). Mannen dienen deze dagelijkse afweging te maken van hun 4e t/m hun 69ste jaar, waarna ze vanaf hun 70ste verjaardag 20 µg per dag mogen gaan slikken of ze nu voldoende in de zon komen of niet. In figuur 2 is weergegeven het stroomschema dat door het Vitamine Informatie Bureau (VIB) en het Voedingscentrum wordt gehanteerd om na te gaan wie in aanmerking komt voor vitamine D suppletie (74).

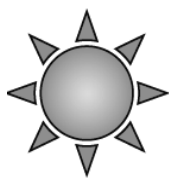
De reden die de GR noemt voor het niet vereenvoudigen van het advies van 10 of 20 µg/dag is omdat er "geen voldoende gezondheidskundige argumenten zijn om een suppletieadvies voor de gehele bevolking op te stellen", terwijl er reeds voor is gekozen om "af te ronden op 10 of 20 µg voor een eenvoudige communicatie en het voorkomen van een schijn nauwkeurigheid". Echter, in werkelijkheid gaat het niet om de keuze 10 of 20 µg/dag, maar de keuze tussen 0, 10 of 20 µg/dag. Het zou gemakkelijker zijn als het merendeel van de bevolking niet constant hoeft na te denken of ze de betreffende dag wel of niet voldoende vitamine D hebben aangemaakt in de huid. Want zoals hierboven reeds aangegeven is een voldoende vitamine D synthese in de huid niet aan de orde op de breedtegraad van Nederland van ongeveer eind september t/m begin april ('r in de maand'). De 'schijnzekerheid' van de 0-behoefte is dus niet het geval gedurende tenminste 6 maanden van het jaar.

Wij concluderen dat er geen enkel risico ontstaat indien het vitamine D suppletieadvies was geweest: 10 µg/dag voor iedereen en vanaf het 70ste levensjaar 20 µg/dag. Daarbij had eveneens de wenselijke vitamine D status kunnen worden geharmoniseerd naar ≥ 50 nmol/l 25(OH)D voor iedereen, conform het IOM en vele andere organisaties, waaronder de Duitse zusterorganisatie.

Stelling 8: Er wordt onvoldoende aangetoond dat de GR suppletieadviezen garant staan voor het behalen van de gewenste niveaus van >30 en >50 nmol/l 25(OH)D voor $>97,5\%$ van de gezonde bevolking.

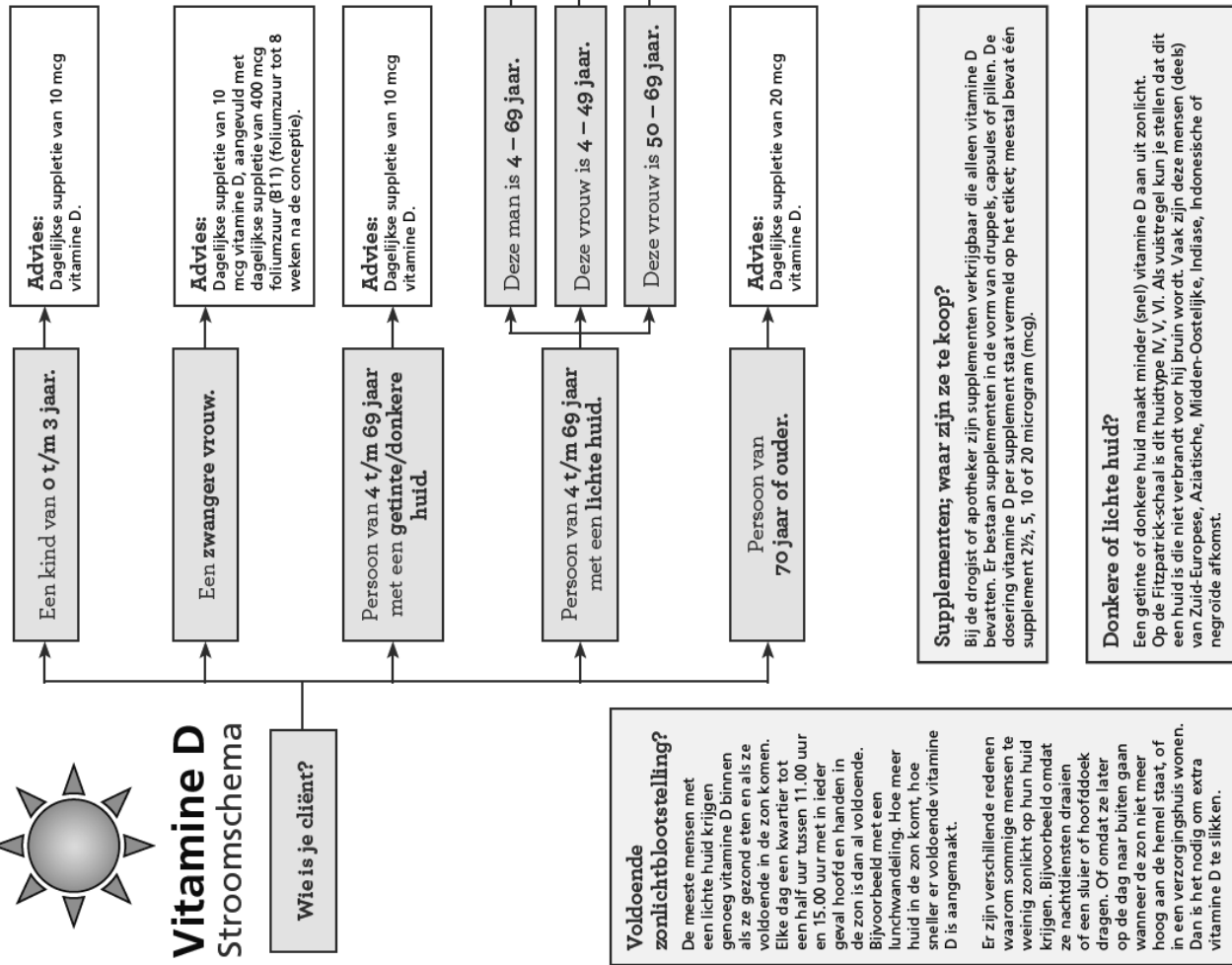
Dat de GR, i.t.t. het IOM en de Duitsers, een vitamine D suppletieadvies afgeeft is te waarderen. De schatting van het niveau van vitamine D inname dat nodig is om een gegeven target serum 25(OH)D concentratie te bereiken voor 'de helft van de bevolking' (dus de mediane waarde) is een belangrijk onderdeel van dit suppletieadvies. Echter de hiervoor gebruikte berekening en werkwijze is naar onze mening discutabel.

De door de GR geschatte benodigde hoeveelheid vitamine D per dag om mediane niveaus van 25, 37,5 en 50 nmol/l 25(OH)D te behalen (2012 GR-advies; tabel 8) is ontleend aan het onderzoek van Cashman et al. (75-78). Er wordt onvoldoende aangetoond dat Cashman's resultaten doorgetrokken kunnen worden naar het gebruikte GR model. Cashman et al. schrijven letterlijk: "The vitamin D intakes required to ensure that adequate vitamin D status (defined variably as serum 25(OH)D >25 and >50 nmol/l) is maintained during winter in the vast majority ($>97,5\%$) of adolescent girls (mean age: 11.3 y) at northern latitudes ($>55^\circ\text{N}$) are 8.3 and 18.6 µg/d, respectively." De uitgangswaarde van deze groep was 57 ± 14 nmol/l in september-oktober (78). In eenzelfde opzet met drie groepen volwassenen bedroeg de gemiddelde 25(OH)D uitgangswaarde 70 nmol/l (range: 53-90) (75). In een aantal scenario's onderzochten Cashman et al. vervolgens hoeveel vitamine D moest worden gegeven om, uitgaande van deze redelijke uitgangswaarden, de 25(OH)D spiegels in de wintermaanden niet te laten zakken beneden tevoren vastgestelde grenzen.



Vitamine D Stroomschema

Wie is je cliënt?



Belangrijk: gezonde voeding!

Wie gezond eet, krijgt normaal gesproken alle vitamines en mineralen binnen die een mens nodig heeft. Maar dat geldt niet voor vitamine D. Het lichaam maakt deze stof ook zelf aan. Dit gebeurt in de huid wanneer de zon er op schijnt. Of iemand genoeg vitamine D binnenkrijgt, is dus afhankelijk van wat diegene eet, maar vooral van hoeveel diegene buiten in de zon komt. Zonlicht is namelijk de belangrijkste bron van vitamine D. Vitamine D komt voor in een aantal dierlijke producten. Vooral vette vis, zoals haring, makreel en zalm bevatten veel vitamine D. Er zit ook een beetje in lever, vlees, eieren en melkproducten. Verder zijn er maar weinig etenswaren waar van zichzelf vitamine D in zit. Daarom wordt dit in Nederland toegevoegd aan margarine, halvarine en vloeibare bak- en braadmargarine. Volwassenen kunnen uit voeding alleen niet voldoende vitamine D halen. De belangrijkste bron voor vitamine D is zonlicht. Mensen met een lichte huid krijgen genoeg vitamine D binnen als ze gezond eten én genoeg in de zon komen. Gezonde voeding levert vitamine D én alle andere vitamines en mineralen die een mens nodig heeft.

Meer informatie over gezonde voeding?

Kijk op www.voedingscentrum.nl of bestel het boek 'Alles over gezond eten met de Schijf van Vijf' in de webshop op www.voedingscentrum.nl.

Ja, want hij/zij komt elke dag 15 tot 30 minuten per dag buiten in de zon, tussen 11.00 uur en 15.00 uur, met hoofd en handen onbedekt.

Deze persoon heeft geen extra vitamine D nodig. Dit geldt voor de meeste mensen met een lichte huid als zij gezond eten en voldoende aan zonlicht worden blootgesteld.

Heeft deze persoon voldoende zonlichtblootstelling?

Nee. Deze persoon komt niet genoeg buiten in het zonlicht.

Advies: Dagelijkse suppletie van 10 mcg vitamine D.

Advies: Dagelijkse suppletie van 10 mcg vitamine D.

Kijk voor meer informatie op www.voedingscentrum.nl/vitamed.

vitamine informatiebureau

Voedingscentrum
eerlijk over eten

Figuur 2. Vitamine D suppletie stroomschema zoals opgesteld door het Vitamine Informatie Bureau (VIB) en het Voedingcentrum (74) op basis van het 2012 GR-advies.

De GR suggereert dat de door Cashman et al. berekende dosis geschikt is om te 'bewerkstelligen' dat de mediaan (P50) of de meerderheid (P97,5) een gewenst niveau bereikt dan wel handhaaft. Hierbij gaat de GR voorbij aan de relatief hoge 25(OH)D uitgangswaarden van de studiepopulatie van Cashman, die daardoor minder vitamine D nodig heeft dan een denkbeeldige deficiënte populatie. Om de resultaten van Cashman et al. te mogen gebruiken moet eerst aangetoond worden dat de Nederlandse bevolking qua voedingspatroon en gemiddelde vitamine D status overeenkomt met deze Engelse-Ierse-Finse populatie. Op blz. 79 wordt gesteld dat 50-70 nmol/l overeenkomt met gemiddelde Nederlandse 25(OH)D spiegels op basis van een RIVM onderzoek uit 2012. Dit sluit aan bij gegevens van Kuchuk et al. (59) die voor Nederland een gemiddelde van 50 en 65 nmol/l rapporteerden voor respectievelijk de winter en de zomer. Hierbij wordt weer bevestigd dat gemiddelde spiegels van 50 tot ca 70 nmol/l geheel normaal zijn en dus voor de veiligheid geen RCT nodig is voor niveaus rond 75 nmol/l.

De GR levert dus geen bewijs, dat met de aanbevolen vitamine D suppletie hoeveelheden de genoemde 25(OH)D streefwaardes ook worden gehaald bij initiële insufficiëntie of deficiëntie en daar moeten we ons toch met name op richten. Bij zorgverleners blijkt vaak het misverstand te bestaan dat de GR suppletie adviezen toegepast kunnen worden bij deficiëntie. Tevens constateren we een niet consistente en onnauwkeurige hantering van de dosis-respons berekeningen, waaronder te verstaan de toename in de vitamine D spiegel bij een gegeven dagelijkse suppletie gedurende een minimale periode van ongeveer twee maanden. Cashman et al. noemden als respons een stijging van 1,96 nmol/l 25(OH)D per μg vitamine D/dag (75), maar deze is afhankelijk van het uitgangsniveau. In het 2012 GR-rapport wordt op de ene pagina bij een inname van 2,5 μg /dag een stijging van 1 à 2 nmol/l 25(OH)D genoemd, terwijl verderop bij 10 μg /dag en een gemiddelde uitgangswaarde van 38 nmol/l een gemiddelde eindspiegel van 50 nmol/l wordt gehaald (dus: 1,2 nmol/l per μg /dag). In haar betoog veronderstelt de GR echter dat 1 μg vitamine D/dag 'samenhangt' met 2 à 2,5 nmol/l 25(OH)D stijging (dit is een foutieve en niet onderbouwde aanname) en verklaart daarmee de noodzaak van suppletie met 10-15 μg /dag om 30 nmol/l 25(OH)D te halen (overeenkomend met een stijging van 2 tot 3 nmol/l per μg /dag!), zonder hierbij een uitgangsspiegel te noemen. Dit is ongefundeerd en schept onjuiste verwachtingen.

Uit onderzoek van Heaney (79) en Vieth (80) blijkt dat gewoonlijk een stijging van de 25(OH)D spiegel van circa 0,6 tot 1,2 nmol/l 25(OH)D per μg vitamine D/dag wordt gehaald. Echter de stijging is omgekeerd evenredig met de uitgangswaarde, waardoor deze bij ernstige deficiëntie kan lopen tot 2,0 nmol/l per μg /dag. Dit werd opnieuw bevestigd in een recente RCT met 67-jarige blanke vrouwen met een uitgangswaarde van 39 ± 9 nmol/l 25(OH)D. Hierbij liet de dosis-respons curve een curvi-lineair verband zien met een aanvangshelling van ongeveer 0,8 nmol/l 25(OH)D

per μg vitamine D per dag. De dosis-respons zwakte af: bij een hogere basale waarde, met een toenemende dosering en met een toenemende BMI (81). Dus alleen bij de meest diepe deficiëntie komt de efficiëntie van de suppletie in de buurt van de door de GR aangehouden 2-2,5 nmol/l per μg /dag voor het gehele 25(OH)D bereik. De werkelijk benodigde hoeveelheid vitamine D in het GR model ligt dus bij gebruik van een meer reële waarde van ongeveer 1 nmol/l per μg /dag tweemaal zo hoog als door de GR berekend.

Recent onderzoek toont eenduidig aan dat het GR suppletie advies niet toereikend is voor het beoogde doel om in >70 jarigen een status van >50 nmol/l 25(OH)D te bereiken door een suppletie van 20 μg vitamine D/dag (tabel 1). In een onderzoek in België met 64 (50-89) jarige Caucasische vrouwen met een BMI van 26 (19-37) kg/m² toonden Cavalier et al. (82) aan dat een dosis van maar liefst 112 μg /dag (dus 12 μg /dag hoger dan de UL van 100 μg /dag; zie tabel 1), gegeven durende 12 weken, niet in staat was om in 15% van de proefpersonen een target te bereiken van 50 nmol/l 25(OH)D, indien hun uitgangswaarde <25 nmol/l (dus duidelijk deficiënt!) bedraagt. Ook haalde 7% van de vrouwen met een aanvangsstatus van 25-50 nmol/l 25(OH)D deze target niet indien ze 12 weken een vitamine D dosis kregen van 78 μg /dag. Het is duidelijk dat met de door de GR aanbevolen 20 μg /dag een veel groter deel dan 2,5% van de >70 jarigen de target van 50 nmol/l 25(OH)D niet zal bereiken.

Stelling 9: Dat de moedermelk vitamine D gehaltes laag zijn zou eerder een reden moeten zijn om deze te corrigeren via suppletie dan dit als een gegeven te accepteren.

De mens heeft tijdens de evolutie kunnen overleven tot op hoge breedtegraden, alwaar de winters worden gekarakteriseerd door geen of weinig UVB straling (83). Echter, anno 2012 constateert de GR terecht: "Voor vitamine D en K is de gemiddelde inname via moedermelk niet toereikend, en is suppletie van borstgevoede zuigelingen aanbevolen en algemeen aanvaard" ((1); pagina 135). Enigszins paradoxaal wordt elders in het rapport betoogd dat moedermelk voor de leeftijds-groep tot en met 5 maanden wordt beschouwd als de optimale voeding en dat voor sommige stoffen geldt dat de inname door de moeder de moedermelkgehaltes bepalen ((1); pagina 136).

Dat vitamine D tot de bovengenoemde categorie nutriënten behoort en het circulerende vitamine D (en dus niet de inname!) de vitamine D gehaltes in moedermelk bepalen is precies wat de groep van Hollis (84-88) heeft laten zien. Lacterende vrouwen die werden blootgesteld aan UV of hoge doseringen vitamine D kregen toegediend, produceerden melk met een anti-rachitische activiteit tot aan 200 μg /l, hetgeen nagenoeg volledig op het conto was van vitamine D. Ter vergelijking: de lacterende vrouwen waar de GR naar verwijst hebben een melk vitamine D gehalte van minder dan 2,5 μg /l. Waarschijnlijk komt een groot deel van de vitamine D in moedermelk uit de maternale voorraden vanwege afvallen of een hogere vetweefsel-

turnover. Het is onwaarschijnlijk dat Westerse vrouwen voldoende vitamine D voorraden hebben in hun vetweefsel of deze (kunnen) mobiliseren. Hollis et al. berekenden dat voor iedere 25 µg vitamine D inname door een lacterende vrouw per dag, ze ongeveer 2,5 µg/l aan antirachitische activiteit in de melk uitscheidt. Als 'proof of principle' lieten ze zien dat de vitamine D behoeftes van kinderen t/m 11 maanden (i.e. 10 µg/dag (tabel 1)) bijna konden worden gedekt indien de moeder een dagelijks vitamine D supplement neemt van zo'n 150 µg. Dit is een dosering die boven de UL ligt van 100 µg/dag (tabel 1), maar in hun studie geen toxiciteit opleverde (88). Samengevat lieten de studies van de groep van Hollis zien dat moedermelk wel degelijk kan voorzien in de vitamine D behoefte van het borstgevoede kind mits de moeder een hoog gedoseerd vitamine D supplement neemt: in lacterende vrouwen (die waarschijnlijk een lage vitamine D voorraad hadden in hun vetweefsel), verhoogde een dagelijks inname van 6.400 IU (160 µg) vitamine D/dag gedurende 6 maanden de melk antirachitische activiteit naar ongeveer 22 µg/l, het maternale serum vitamine D naar 125 nmol/l en het serum 25(OH)D naar 150 nmol/l, terwijl het serum 25(OH)D in het kind steeg tot maar liefst 112 nmol/l (86).

De maternale vitamine D status die tijdens de lactatie een dagelijkse moedermelkoutput van 10 µg vitamine D veroorzaakt zou reeds moeten worden bereikt in de zwangerschap en bij voorkeur vóór de conceptie. Recent lieten we zien dat vrouwen in Tanzania basale 25(OH)D spiegels hebben van ongeveer 115 nmol/l en dat deze tijdens de zwangerschap stijgen naar zo'n 140 nmol/l. Direct na de bevalling dalen de spiegels weer naar basale waarden (60). Deze kinetiek werd toegeschreven aan het mobiliseren van voorraden (zwangerschap is een toestand van 'versneld hongeren en gefaciliteerd anabolisme'), want niets deed vermoeden dat er nieuwe bronnen in het spel waren, zoals een andere voeding of een langere blootstelling aan de zon. Het IOM vermoedt dat de invloed van de vitamine D voorraden in Westerse personen klein is. De GR is van mening dat de invloed van voorraden waarschijnlijk niet te verwaarlozen is, maar dat deze voorraden niet zijn te kwantificeren ((1); pagina 77). Of het nu ligt aan onvoldoende voorraden, onvoldoende mobilisatie of beide, in alle gevallen dient geconstateerd te worden we niet te doen hebben met een 'normale' situatie en dat de Westerse moedermelk inadequaat is voor wat betreft vitamine D.

Concluderend zijn we het met de GR eens dat momenteel in Nederland de vitamine D voorziening via de moedermelk te wensen overlaat en aanvulling van de voeding van de zuigeling noodzakelijk is. Wij zijn het ook met de GR eens dat moedermelk de beste voeding is voor pasgeborenen, maar stellen dat deze constatering daarmee taakstellend is voor correctie, zodat ook de moedermelk in Westerse landen in staat is om in de vitamine D behoefte van ons nageslacht te voorzien. Hierbij kunnen, conform de opvatting van Hollis et al. (88), de maternale serum 25(OH)D concentraties die horen bij een 24-uurs moedermelkoutput van 10 µg vitamine D/dag, een target vormen voor de maternale

vitamine D status en dus eigenlijk de vitamine D status van alle volwassenen. Deze target dient te worden gehaald uit een combinatie van de inname van vitamine D via de voeding en blootstelling aan zonlicht. Voldoende vitamine D voorraden dienen dus bij voorkeur reeds vóór de conceptie te worden aangelegd. Want zoals de zwangere vrouw een eenheid vormt met haar ongeboren kind vormt de lacterende moeder een eenheid met haar pasgeborene; de evolutie hoeft zich niet te bewijzen via een RCT.

Stelling 10: Internationaal bestaan er momenteel onaanvaardbare verschillen in de wenselijke vitamine D status. Het is voor het aanzien van 'Voeding' als wetenschap geen goede zaak dat de huidige voedingsnormen en wenselijke vitamine D status verschillend zijn in onder andere de USA, Duitsland en Nederland. Hierbij valt vooral Nederland uit de toon (tabel 1). De discrepanties komen voort uit het hanteren van verschillende uitgangspunten bij het opstellen van voedingsnormen, want de aanbevelingen zijn gebaseerd op nagenoeg dezelfde literatuur. Voor klinisch chemici, die bij uitstek te maken hebben met de vitamine D status (25(OH)D), is het van belang nota te nemen van de verschillen in de wenselijke of optimale vitamine D status, zoals die door diverse instanties en vooraanstaande vitamine D wetenschappers wordt aanbevolen of gehanteerd. In tabel 3 wordt een aantal van de belangrijkste 25(OH)D afkapgrenzen weergegeven, zoals die te vinden zijn in de literatuur.

Opmerkelijk is vooral de geïsoleerde positie van het >30 nmol/l advies van de GR voor personen van 0 t/m 69 jaar. Opvallend is ook dat twee van de leden van de 2012 GR-commissie medeauteurs zijn van de 14e Vitamine D Workshop Consensus in 2009 waarin een status van 50-62,5 nmol/l noodzakelijk wordt geacht voor het ondersteunen van alle klassieke functies van vitamine D (89). Deze mening heeft blijkbaar niet geleid tot het formuleren van een minderheidsstandpunt in het 2012 GR-advies. Ook in recentere artikelen uit 2011 pleiten deze commissieleden voor een status van tenminste 50 nmol/l (90, 91). De tijd lijkt rijp om de uitgangspunten te harmoniseren voor het opstellen van een uniforme streefwaarde voor de vitamine D status. De vitamine D inname die nodig is om deze status te bereiken via de voeding kan vervolgens hiervan worden afgeleid met inachtneming van de lokale expositie aan zonlicht.

Stelling 11: In de Gezondheidszorg dient men bij vitamine D suppletie rekening te houden met primaire hyperparathyreoïdie en granuloma vormende ziektes. Voedingsnormen richten zich op de gezonde bevolking (Volksgezondheid). Als zodanig is deze stelling geen commentaar op het 2012 GR-advies maar van belang voor de vitamine D suppletie in de Gezondheidszorg. Want bij suppletie dienen werkers in de Gezondheidszorg rekening te houden met de hypercalcemie die veroorzaakt kan worden door primaire hyperparathyreoïdie (80) en niet-infectieuze, infectieuze en neoplastische granuloma vormende ziektes zoals weergegeven in tabel 4 (92, 93). Een primaire hyperparathyreoïdie

kan gemaskeerd worden door een vitamine D deficiëntie (80). Het eveneens meten van de 1,25(OH)2D en het monitoren van het calcium bij granuloma vormende ziektes is geïndiceerd. Dit is nodig vanwege de mogelijkheid van ongereguleerde 1,25(OH)2D synthese en secretie door macrofagen. Deze kan plaatsvinden bij een normaal circulerend 25(OH)D. Holick (94) beveelt aan om het circulerend 25(OH)D van deze patiënten op 50-75 nmol/l te houden om vitamine D deficiëntie en secundaire hyperparathyreoïdie te voorkómen.

Weinig is op dit moment bekend over de prevalentie van de reeds genoemde polymorfismen waarbij vitamine D en vitamine D metabolieten slechter worden gedeactiveerd. Het betreft polymorfismen van het 24-hydroxylase enzym (CYP24A1) dat samen met het Williams-Beuren syndroom mogelijk had te maken met de toxiciteit bij grote groepen kinderen die in het verleden via de consumptie van kunstvoeding en verrijkte melk zijn blootgesteld aan vitamine D doseringen tot 4.000 IU/dag (2-4 maal de huidige UL; zie tabel 1) (70). Recent zijn polymorfismen in de vitamine D receptor aangetoond die bij een lage 25(OH)D de dragers gevoeliger of ongevoeliger lijken te ma-

ken voor een compositet van ziektes en hun uitkomsten (waaronder heupfractuur, myocardinfarct, kanker en mortaliteit) (95). Deze studie toont aan dat het risico op ziektes niet alleen afhankelijk is van de vitamine D status maar eveneens van genetische factoren. Het zijn deze polymorfismen die uiteindelijk een wetenschappelijk onderbouwde UL voor vitamine D bepalen in de gezonde *homo sapiens*.

Conclusie en slotbeschouwing

Het is vanwege de verschillende benaderingswijzen momenteel niet mogelijk om een eenduidig advies te geven omtrent de 25(OH)D beslissinggrenzen. Door het ontbreken van een consensus is het tot nader orde van belang om bij iedere kwalificatie die gebaseerd is op de 25(OH)D concentratie, zoals deficiëntie, insufficiëntie, hypovitaminose, sufficiëntie en toxiciteit, te vermelden welke afkappingen zijn gehanteerd. We bevelen de collega's aan om de GR niet te volgen en de uiteindelijke keuze voor deze grenzen tenminste te laten aansluiten bij het Amerikaanse IOM, de Duitse aanbevelingen en de 'CBO consensus osteoporose en valpreventie'. Deze aanbeveling bedraagt minimaal 50 nmol/l 25(OH)D voor alle leeftijden.

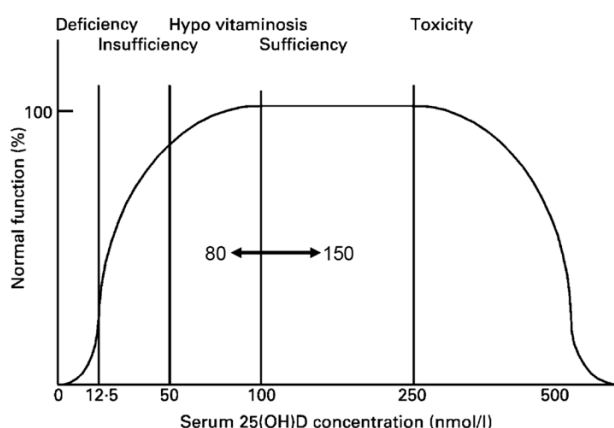
Tabel 3. Wenselijke vitamine D status zoals aanbevolen door diverse instanties en vooraanstaande vitamine D wetenschappers

Referentie	Organisatie/aanbeveling	25(OH)D-streefwaarde	Leeftijd/groep/doel/opmerking
Vieth et al. 2007 (53)	Vitamine D experts in USA en Canada	≥ 75 nmol/l	volwassenen
Wagner et al. 2008 (90)	American Academy of Pediatrics	≥ 50 nmol/l	zuigelingen, kinderen
Henry et al. 2010 (80)	14th Workshop Consensus Vitamin D	50-62,5 nmol/l	volwassenen
Institute of Medicine 2010 (5)	Aanbevelingen voor USA	≥ 50 nmol/l	iedereen
Souberbielle et al. 2010 (91)	International expert panel	>75 nmol/l	specifieke groepen patiënten: met of met verhoogd risico van musculoskeletale gezondheidsproblemen, hart- en vaatziekten, auto-immuunziekten en kanker
Bischoff-Ferrari et al. 2010 (54)	Vitamine D experts	75-110 nmol/l	risico-baten analyse voor alle eindpunten
Holick et al. 2011 (48)	Endocrine Society	75-250 nmol/l	patiënten met risico op vitamine D deficiëntie, zuigelingen, kinderen, volwassenen, zwanger, lactierend
CBO 2011 (92)	CBO richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie (derde herziening)	≥ 50 nmol/l	aanbevelingen voor de diagnostiek, verwijzing en behandeling van osteoporose voorlichting en voor de transmurale afspraken, protocollen, etc
German Nutritional Society 2012 (6)	Aanbevelingen voor Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland	≥ 50 nmol/l	iedereen
NHG 2012 (93)	NHG Standaard fractuurpreventie (tweede herziening)	> 50 nmol/l	patiënten met een hoog fractuurrisico; een 25(OH)D < 50 nmol/l kan zonder klinische verschijnselen aanleiding geven tot versneld botverlies
NVKG 2012 (94)	Nederlandse Vereniging van Klinisch Geriatrie	≥ 75 nmol/l	geriatrie patiënten
Gezondheidsraad 2012 (1)	Aanbevelingen voor Nederland	> 30 of 50 nmol/l	

Tabel 4. Granuloma vormende ziektes waarbij ongereguleerde synthese van 1,25(OH)2D kan optreden met bijbehorende hypercalcemie en hypercalcurie (92).

Noninfectious	Infectious	Neoplastic
Sarcoidosis	Tuberculosis	B cell lymphoma
Crohn's disease	Leprosy	Hodgkin's disease
Silicone granulomata	Candidiasis	Lymphomatoid granulomata
Paraffin granulomata	Histoplasmosis	Dysgerminoma
Berylliosis	Coccidiomycosis	Seminoma
Wegener's infantile fat necrosis slack skin disease	Cat scratch fever	Mesothelioma

Verder is het ons inziens van belang om bij de interpretatie van de 25(OH)D uitslagen up-to-date voorlichting te geven over: 1) de bewezen voordelen volgens de huidige interpretatie van EBM die louter gebaseerd is op de momenteel beschikbare RCTs (conform het 2012 GR-advies; zie boven), maar ook over 2) de mogelijke voordelen van een hogere status die vooral gebaseerd zijn op epidemiologisch en mechanistisch onderzoek, die geen negatieve gevolgen hebben voor de gezondheid en die niet uitsluitend betrekking hebben op rachitis, het risico op botbreuken en vallen, maar ook op andere aandoeningen zoals diabetes, hart- en vaatziekten, infectieziekten, auto-immuunaandoeningen en kanker, en over 3) de niveaus waarbij toxiciteit waarschijnlijk wordt en die derhalve onder alle omstandigheden dienen te worden vermeden. Hierbij kunnen de classificatie en afkappingen van Zittermann (96) worden aangehouden, zoals weergegeven in figuur 3. In afwachting van meer informatie, beschouwen wij 80-150 nmol/l 25(OH)D als het wenselijke niveau van de vitamine D status. Voor volwassenen is voor het bereiken van deze status doorgaans een vitamine D suppletie noodzakelijk van 25-50 µg/dag (32). Deze dosering zit ver onder de aanvaardbare bovengrens voor volwassenen van 100 µg/dag, en welke nu door iedereen is aanvaard (tabel 1). De huidige gegevens tonen dat, met een grote spreiding, 1 µg oraal vitamine



Figuur 3. Licht gemodificeerde 25(OH)D afkappingen van Zittermann (96). Een 25(OH)D tussen 80 en 150 nmol/l kan beschouwd worden als optimaal (zie tekst).

D/dag leidt tot een verhoging van 0,7 nmol/l circulerend 25(OH)D (79) of ongeveer 0,8 nmol/l 25(OH)D (81) en dat de dosis-response afzwakt bij een hogere uitgangswaarde, met een toenemende dosering, en met een toenemende BMI (81).

Tenslotte willen we nogmaals wijzen op de complexiteit van de calcium homeostase die niet slechts beheerst wordt door de vitamine D of de calcium inname, maar eveneens door andere (leefstijl) factoren. Deze (modificeerbare) factoren, waaraan doorgaans weinig aandacht wordt besteed, zijn: beweging, de consumptie van voldoende groente en fruit (urine pH, Mg²⁺ en K⁺ inname), de Na⁺-consumptie, de vitamine K status (vooral vitamine K₂), de consumptie van antimetaboliëten die de calciumhuishouding negatief beïnvloeden (o.a. fytaat, oxaalzuur), de fosfaathuishouding en het drinken van voldoende water (60, 61).

Abstract

Muskiet FAJ, Schuitemaker GE, van der Veer ER, Wiolders JPM. A critical appraisal of the 'supplement advices for vitamin D of the Dutch Health Council'. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2013; 38: 169-185.

In this paper we appraise the new dietary reference intakes, the preferred status and the supplement advices for vitamin D of the Dutch Health Council (GR) of September 26, 2012, and also the underlying rationale. We point at the changes with previous reports of 2000 and 2008 and discuss the most important differences with the recent vitamin D recommendations of the USA 'Institute of Medicine' (IOM) and the German Nutritional Society. Our comment is set out in 11 theses, in which we on the one hand emphasize the limitations that arise from the choice of the GR to exclusively take bone homeostasis as a starting point and, on the other hand, the use of randomized trials as the virtually only criterion for the development of dietary reference intakes. We question the manner by which the recommended dietary allowance and supplemental dosages have been calculated and finish with the advise to adhere for the minimum serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration of ≥50 nmol/l, as recommended by the USA IOM, the German Nutritional Society and the CBO consensus 'Osteoporosis and Fall Prevention'. We also propose to provide information on the possible benefits of a 25(OH)D concentration of 80-150 nmol/l and how such a vitamin D status might be reached. In a more holistic approach it is emphasized that calcium homeostasis is governed by more (lifestyle) factors than vitamin D and calcium per se.

Literatuur

1. Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/15. ISBN: 978-90-5549-931-1.
2. NVKC en Gezondheidsraad. Reactie Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde en antwoord van de Gezondheidsraad.
3. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/12. ISBN: 90-5549-323-6.
4. Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/15. ISBN: 978-90-5549-729-4.
5. Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Institute of Medicine 2010. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. ISBN: 0-309-16395-1.

6. German Nutritional Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012; 60: 241-246.
7. EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal.* 2012; 10: 2813 (45 pp)
8. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996; 312: 71-72.
9. Sackett DL, Strauss SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence based medicine. How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
10. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 295-300.
11. Ravaud P, Tubach F. Methodology of therapeutic trials: lessons from the late evidence of the cardiovascular toxicity of some coxibs. *Joint Bone Spine.* 2005; 72: 451-455.
12. Vandembroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA.* 2008; 300: 2417-2419.
13. Wikipedia. Evidence Based Medicine. Last accessed December 2012.
14. Latov N. Evidence-based guidelines: not recommended. *J Am Phys Surg.* 2005; 10: 18-19.
15. Heaney RP. Nutrition, chronic disease, and the problem of proof. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 471-472.
16. Potts M, Prata N, Walsh J, Grossman A. Parachute approach to evidence based medicine. *BMJ.* 2006; 333: 701-703.
17. Ames BN, McCann JC, Stampfer MJ, Willett WC. Evidence-based decision making on micronutrients and chronic disease: long-term randomized controlled trials are not enough. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 522-523.
18. Atkins D. Creating and synthesizing evidence with decision makers in mind: integrating evidence from clinical trials and other study designs. *Med Care.* 2007; 45: S16-S22.
19. Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M et al. Evidence-based criteria in the nutritional context. *Nutr Rev.* 2010; 68: 478-484.
20. Biesalski HK, Aggett PJ, Anton R, et al. 26th Hohenheim Consensus Conference, September 11, 2010 Scientific substantiation of health claims: evidence-based nutrition. *Nutrition.* 2011; 27: S1-20.
21. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet.* 2008; 372: 2152-2161.
22. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 686-694.
23. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5: 808-818.
24. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308: 1024-1033.
25. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345: e6698.
26. Hu FB, Manson JE. Omega-3 fatty acids and secondary prevention of cardiovascular disease-is it just a fish tale?: comment on "Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease". *Arch Intern Med.* 2012; 172: 694-696.
27. Kromhout D. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? *Curr Opin Lipidol.* 2012; 23: 554-559.
28. De Lorgeril M., Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99: 779-785.
29. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atheroscler. Suppl* 2004; 5: 81-87.
30. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1279-1290.
31. Theodosiou M, Laudet V, Schubert M. From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling pathway. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67: 1423-1445.
32. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008; 29: 361-368.
33. Johansson S, Lind PM, Hakansson H, Oxlund H, Orberg J, Melhus H. Subclinical hypervitaminosis A causes fragile bones in rats. *Bone.* 2002; 31: 685-689.
34. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, Luque dC, Sosa M, Quesada-Gomez JM. Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A increase the risk of osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound Measurements (QUS) in postmenopausal Spanish women. *Clin Biochem.* 2010; 43: 1064-1068.
35. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo JR, Luque dC, Holick MF, Quesada-Gomez JM. Vitamin D insufficiency together with high serum levels of vitamin A increases the risk for osteoporosis in postmenopausal women. *Arch Osteoporos.* 2013; 8: 124.
36. Naar een adequate inname van vitamine A. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/26. ISBN: 978-90-5549-738-6.
37. Allen LH, Haskell M. Estimating the potential for vitamin A toxicity in women and young children. *J Nutr.* 2002; 132: 2907S-2919S.
38. Woeckel VJ, Bruedigam C, Koedam M, Chiba H, van der Eerden BC, van Leeuwen JP. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 and rosiglitazone synergistically enhance osteoblast-mediated mineralization. *Gene.* 2013; 512: 438-443.
39. van Rossum CTM, Franssen HP, Verkaik-Kloosterman J, Buurma-Rethans EJM, Ocke M. RIVM. Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. Diet of children and adults aged 7 to 69 years. Report number: 350050006/2011.
40. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials.* 2012; 33: 159-171.
41. McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr.* 2009; 90: 889-907.
42. Rees K, Guraewal S, Wong YL et al. Is vitamin K consumption associated with cardio-metabolic disorders? A systematic review. *Maturitas.* 2010; 67: 121-128.
43. Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 1348-1358.
44. Gajic-Veljanoski O, Bayoumi AM, Tomlinson G, Khan K, Cheung AM. Vitamin K supplementation for the primary prevention of osteoporotic fractures: is it cost-effective and is future research warranted? *Osteoporos Int.* 2012; 23: 2681-2692.

45. Je SH, Joo NS, Choi BH et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old. *J Korean Med Sci.* 2011; 26: 1093-1098.
46. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phyloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int.* 2012; 90: 251-262.
47. Jackson RD, Lacroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006; 354: 669-683.
48. Muskiet FAJ. Het faillissement van de verzadigd vethypothese van cardiovasculaire ziektes. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2012; 37: 192-211.
49. Michaelsson K, Melhus H, Warensjo LE, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013; 346: f228.
50. Reid IR, Bolland MJ. Calcium supplements: bad for the heart? *Heart.* 2012; 98: 895-896.
51. Iglesia I, Dhonukshe-Rutten RA, Bel-Serrat S et al. Association between vitamin B12 intake and EURRECA's prioritized biomarkers of vitamin B12 in young populations: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2012; 1-18.
52. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1678S-1688S.
53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911-1930.
54. Fransen HP, Waajeers PMCM, Jansen EHJM, Ocké MC. RIVM. Voedingsstatusonderzoek binnen het nieuwe Nederlandse voedingspeilingsysteem. Project V/350050, Voedselconsumptiepeilingen. RIVM rapport 350050002/2005.
55. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 26-32.
56. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/l (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 681-691.
57. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 649-650.
58. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Wason-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1121-1132.
59. Kuchuk NO, Van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 693-701.
60. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, van Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 1115-25.
61. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, van Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr.* 2012; 108: 1557-1561.
62. Dubbelman R, Jonxis JH, Muskiet FA, Saleh AE. 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: 106-109.
63. Heaney RP. Health is better at serum 25(OH)D above 30ng/mL. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 136: 224-8.
64. Grant WB. How strong is the evidence that solar ultraviolet B and vitamin D reduce the risk of cancer?: An examination using Hill's criteria for causality. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1: 17-24.
65. Grant WB, Cross HS, Garland CF et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol.* 2009; 99: 104-113.
66. Grant WB, Schuitemaker GE. Health benefits of higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in The Netherlands. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121: 456-458.
67. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 17-25.
68. Gilchrist BA. Sun protection and Vitamin D: three dimensions of obfuscation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 655-663.
69. KWF. De relatie tussen kanker, zonnestraling en vitamine D. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. 2010.
70. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 2011; 365: 410-421.
71. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 523: 9-18.
72. Inoue-Choi M, Oppeneer SJ, Robien K. Reality Check: There is No Such Thing as a Miracle Food. *Nutr Cancer.* 2013; 65: 165-168.
74. Vitamine Informatie Bureau (VIB) en Voedingscentrum. Wanneer heb je extra vitamine D nodig? Ook als je gezond eet, krijg je niet altijd genoeg vitamine D binnen. Heb jij extra vitamine D nodig? Lees het in deze folder.
75. Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1535-1542.
76. Cashman KD, Wallace JM, Horigan G et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 1366-1374.
77. Cashman KD, Fitzgerald AP, Kiely M, Seamans KM. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. *Br J Nutr.* 2011; 106: 1638-1648.
78. Cashman KD, Fitzgerald AP, Viljakainen HT, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93: 549-555.
79. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97: 13-19.
80. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 842-856.
81. Gallagher JC, Sai A, Templin T, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 425-437.
82. Cavalier E, Fache W, Souberbielle JC. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, parallel study of vitamin D3 supplementation with different schemes based on multiples of 25,000 IU doses. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 327265.
83. Jablonski NG. The evolution of human skin colouration and its relevance to health in the modern world. *J R Coll Physicians Edinb.* 2012; 42: 58-63.
84. Greer FR, Hollis BW, Napoli JL. High concentrations of vitamin D2 in human milk associated with pharmacologic doses of vitamin D2. *J Pediatr.* 1984; 105: 61-64.
85. Greer FR, Hollis BW, Cripps DJ, Tsang RC. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr.* 1984; 105: 431-433.
86. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med.* 2006; 1: 59-70.

87. Hollis BW. Vitamin D requirement during pregnancy and lactation. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 Suppl 2: V39-V44.
88. Hollis BW, Wagner CL. The vitamin D requirement during human lactation: the facts and IOM's 'utter' failure. *Public Health Nutr.* 2011; 14: 748-749.
89. Henry HL, Bouillon R, Norman AW et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121: 4-6.
90. Bouillon R. Why modest but widespread improvement of the vitamin D status is the best strategy? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 693-702.
91. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 585-591.
92. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defence of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1117: 94-105.
93. Kavathia D, Buckley JD, Rao D, Rybicki B, Burke R. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med.* 2010; 104: 564-570.
94. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281.
95. Levin GP, Robinson-Cohen C, de B, I et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *JAMA.* 2012; 308: 1898-1905.
96. Zimmermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003; 89: 552-572.
97. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122: 1142-1152.
98. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 709-715.
99. CBO. Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie, derde herziening. ISBN: 978-94-90826-11-6. 2011.
100. Elders P, Dinant GJ, van Geel T, Maartens L, Geijer R, Geraets J. NHG-Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening). 2012.
101. Werkgroep Klinische Geriatrie Farmacologie (WKGF) van de Nederlandse Vereniging van Klinische Geriatrie (NVKG), mei 2012.

Bijlage van stelling 1. De 'zekerheden' van RCTs.

De kritiek op EBM is intussen ook doorgedrongen tot Wikipedia (13) en het louter aanvaarden van RCTs wordt, vooral in de Voedingwetenschap, in toenemende mate bekritiseerd. Voor diegenen die een rotsvast vertrouwen in RCTs hebben wordt verwezen naar de volgende artikelen (14-21). Bijvoorbeeld, over het gebruik van een onwrikbare hiërarchie in de beoordeling van de literatuur zegt Rawlins (21): "Hierarchies attempt to replace judgment with an oversimplistic, pseudoquantitative, assessment of the quality of the available evidence". Latov (14) zegt het volgende over 'Evidence Based Guidelines': "Evidence Based Guidelines appear to be an academic exercise, mainly designed for evaluating the quality of clinical trials, with little thought given to what follows".

Voedingsdeskundigen hebben EBM met weinig kritiek van de medici geadopteerd en het resultaat 'Evidence Based Nutrition' (EBN) genoemd. Er zijn echter vele problemen waar maar weinig over wordt gesproken. In de praktijk komt de RCT benadering van 'causaliteit' vooral neer op het onderzoek van aparte nutriënten in

RCTs met bij voorkeur harde eindpunten (zie ook stelling 2), zoals blijktbaar ook door de GR voor vitamine D vereist. RCTs met enkelvoudige nutriënten gaan onder andere voorbij aan de veelheid aan acties van een enkel nutriënt, aan de vele mogelijke interacties met andere nutriënten en de vele veranderingen in onze leefstijl die zich hebben voorgedaan in ons recente verleden (zie ook de bijlage van stelling 2). In RCTs met aparte nutriënten komt de inname uit het supplement bovenop een basale inname (en de endogene synthese in geval van vitamine D). In tegenstelling tot een geneesmiddel zijn er grote intra- en inter-individuele variaties in de basale inname van een nutriënt. Er wordt veelal onderzoek gedaan aan subklinische deficiënties van nutriënten en die zijn per definitie niet aantoonbaar aan de hand van symptomen. Het is ethisch onverantwoord om in interventiestudies de inname van nutriënten te verlagen tot onder een reeds vastgestelde ADH. Ook gaat het om langdurig, waardoor kostbaar en bias-gevoelig, onderzoek omdat de subklinische deficiënties waarover we hier spreken sluipmoordenaars zijn op de zeer lange termijn. Bovendien zijn RCTs in de voedingswetenschap vaak gebaseerd op doseringen die nagenoeg niet in hun volledigheid kunnen worden onderzocht aan de hand van dosis-response relaties met harde uitkomsten. Er is weinig geld voor dit soort onderzoek, onder andere omdat de uitkomsten niet zijn te patenteren: aan de suppletie van vitaminen en mineralen is ten opzichte van de patenteerbare-geneesmiddelen weinig te verdienen.

In het licht van bovenstaande dreigt het gevaar dat subklinische vitamine- en mineraaldeficiënties in toenemende mate zullen worden behandeld met geneesmiddelen, waarvoor meer onderzoeksgeld voorhanden is en die een betere uitgangssituatie hebben in RCTs, o.a. omdat er geen sprake is van een basale inname. Een voorbeeld hiervan zijn de huidige negatieve meta-analyses van secundaire preventiestudies met visolievetzuren in hart en vaatziekten (22-25). De negatieve uitkomsten worden o.a. toegeschreven aan sterke inter-individuele basale waarden en interventies met visolie in plaats van met vis, maar vooral het succes van de huidige medicamenten (25-27). Het gevolg is dat leefstijl (waaronder voeding) in toenemende mate lijkt te worden vervangen door een behandeling met lichaamsvreemde stoffen. Slechts weinigen appreciëren dat de secundaire preventiestudie van hart en vaatziekte met het Mediterrane dieet (de Lyon Diet Heart study (28)), effectiever was dan de originele studie met simvastatine (de legendarische 4S studie (29)). Ook ter vergelijking: 1) de recente primaire preventiestudie met 'Mediterrane voeding plus extra-virgin olive oil' met als composiet eindpunten myocardinfarct, beroerte en dood aan cardiovasculaire ziekte leverde bij berekening uit de gegevens een 'numbers needed to treat' (NNT) van 148 bij een 'behandeling' van 5 jaar; 2) voor 'Mediterrane voeding plus mixed-nuts' geldt een NNT van 94 (30); en 3) bij een vergelijkbaar 5 jaarrisico van 5% hoort een NNT van naar schatting 38-77 voor de behandeling met een statine. Zulke gegevens voeden de gedachte dat we maar beter kunnen overgaan tot massale verstrekking van statines.

Bijlage van stelling 2. Interactie tussen nutriënten

Mechanistisch kunnen interacties met vitamine D onder andere worden afgeleid uit de manier waarop vitamine D invloed uitoefent op genexpressie. Hiervoor dient de vitamine D receptor (VDR) te heterodimeriseren met de retinoïd-receptor (RXR). Voor deze heterodimerisatie dienen deze receptoren te worden geactiveerd door hun respectievelijke liganden 1,25(OH)₂D en retinoïnezuur (een vitamine A metabooliet) waarna vitamine D responsieve genen 'aan' of 'uit' worden gezet. Het visolievetzuur DHA is ook een ligand van RXR (31). Maar liefst 10% van onze genen (dus zo'n 2.000) is vitamine D responsief (32) en daarmee afhankelijk van niet alleen vitamine D maar dus vooral de vitamine A/vitamine D verhouding en dus waarschijnlijk ook DHA. Een adequate vitamine A en DHA status lijkt dus eveneens belangrijk. Zo onderdrukt een hoge vitamine A/vitamine D ratio het hypercalcemische effect van 1,25(OH)₂D (33) en dit is geassocieerd met osteoporose (34, 35). De huidige vitamine A status van kinderen is eerder te hoog dan te laag (36), met name in de USA (37).

Tevens is er interactie tussen vitamine D en visolievetzuren via respectievelijk de VDR en de peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR-gamma). Laatstgenoemde nucleaire factor wordt onder andere geactiveerd door visolievetzuren en de interactie heeft invloed op de botvorming. De PPAR-gamma agonist rosiglitazon heeft ongunstige effecten op het verouderende skelet, terwijl 1,25(OH)₂D de expressie van PPAR-gamma bevordert. Er blijkt sprake te zijn van synergistische cross-talk tussen 1,25(OH)₂D signalen en PPAR-gamma gemedieerde signalen bij de osteoclast-gemedieerde mineralisatie (38). In onze voeding komen vitamine D, visolievetzuren en vitamine A samen voor in vis. Echter, afgelezen uit de inname van de visolievetzuren EPA en DHA eten de 7-69 jarigen in Nederland ongeveer 5 keer minder vis dan aanbevolen. Slechts 8% van de vitamine D inname komt uit vis en schaaldieren en de belangrijkste bijdrage (36%) blijkt te komen uit hetgeen aan vitamine D wordt toegevoegd aan margarines en andere vetten (39). Vanwege de interactie lijkt het dus verstandig om de invloed van vitamine D op onze gezondheid niet los van visolievetzuren te bestuderen en in lijn daarmee worden momenteel studies verricht waarin het effect van de combinatie van vitamine D en visolievetzuren wordt nagegaan, zoals ten behoeve van de primaire preventie van kanker en hart en vaatziekte in de VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) (40).

Naast de vitamine A en visolievetzuur status zijn er nog vele andere leefstijlfactoren van belang voor de beoordeling van de invloed van vitamine D op een gegeven eindpunt in een RCT. Vitamine K (vooral K₂) activeert het osteocalcine (een Gla-proteïne), waardoor hydroxyapatiet in de eiwitmatrix van ons bot

kan worden vastgehouden. Onze huidige vitamine K status, met name die van vitamine K₂, is waarschijnlijk inadequaat: er zijn sterke relaties met osteoporose, en eveneens met hart en vaatziekte en kanker (41-44). Vitamine K (met name vitamine K₂) werkt in RCTs synergistisch met vitamine D in de bothomeostase (45, 46). De twee RCTs met een combinatie van vitamine D en K worden in het 2012 GR-rapport niet genoemd.

Indien we nog holistischer kijken naar de calcium homeostase, en dus niet slechts de inname van calcium en vitamine D, dan spelen eveneens de consumptie van groente en fruit en de inname van natrium, kalium, magnesium en antimetaboliëten (zoals oxaalzuur en fytaat) een rol. Dat we teveel zout eten behoeft geen referentie: we hebben per dag 1,5 g natrium nodig, de aanvaardbare bovengrens is 2,3 g/dag, het advies is 2,4 g/dag en in 1995-1997 aten we in Nederland 3,9 g/dag. Afhankelijk van de leeftijdsgroep en sexe, houdt slechts 1-14% van de Nederlandse 7-69 jarigen zich aan de aanbeveling om 150-200 gram groente per dag te eten en dat is 3-26% voor de inname van 150-200 gram fruit (39). Een hoge groente en fruit consumptie verhoogt de magnesium en kalium inname en maakt onze urine minder zuur, waarbij laatstgenoemde leidt tot minder verlies van calcium via de urine. Merkwaardig is dat er meer aandacht is voor de inname van calcium dan voor het verlies van calcium via de urine. Magnesium is een natuurlijke calcium antagonist en het geprefereerde tegen-ion van ATP en ons genetisch materiaal. Oxaalzuur en fytaat (o.a. in brood) verlagen de calcium beschikbaarheid in de darm. Tenslotte, in artikelen waar melding wordt gemaakt van het grotere risico op nierstenen bij het gebruik van vitamine D (47) missen we node de informatie of de proefpersonen voldeden aan de 'Richtlijnen Goede Voeding', waaronder de dagelijkse inname van voldoende water.

Uit de bovenbeschreven populaties die onder andere te weinig vis, groente en fruit eten en veel te veel zout worden in de Westerse landen proefpersonen gerecruiteerd voor RCTs met onder andere vitamine D. De effecten die dus met zo'n hoge mate van 'causaliteit' in deze RCTs worden vastgesteld gelden dus vooral voor mensen die zich niet houden aan de voedingsaanbevelingen. Evenzo kan het niet vinden van een effect zijn oorzaak hierin vinden. Het gevaar is dat de uit zulk onderzoek voortkomende aanbevelingen onze bestaande disbalans gaan 'behandelen' met nutriënten en ons daarmee nog verder uit een homeostatisch evenwicht brengen. De American Heart Association aanbeveling om 5-10% linolzuur te eten is hiervan een duidelijk voorbeeld (48), maar ook het gebruik van calciumsupplementen staat intussen zwaar onder druk (49). Een meta-analyse van calcium monotherapie gaf aan dat 5 jaar calcium suppletie van 1.000 ouderen 14 meer myocardinfarcten, 10 meer beroertes, en 13 meer doden oplevert tegenover 26 minder fracturen (50).